

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR NEUROLOGIE
PROF. DR. MED. R. LINKER
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

BEEINFLUSSUNG DER PARANEOPLASTISCHEN MYASTHENIA GRAVIS DURCH EINE
MALIGNEN THYMUSERKRANKUNG

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Rebecca Schneider

2019

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR NEUROLOGIE
PROF. DR. MED. R. LINKER
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

BEEINFLUSSUNG DER PARANEOPLASTISCHEN MYASTHENIA GRAVIS DURCH EINE
MALIGNEN THYMUSERKRANKUNG

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Rebecca Schneider

2019

Dekan:	Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. Berthold Schalke
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. Klinkhammer-Schalke
Tag der mündlichen Prüfung:	01.08.2019

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	6
1.1	Thymome.....	6
1.1.1	Definition und Inzidenz.....	6
1.1.2	Histologische Einteilung	6
1.1.3	Klinik.....	7
1.1.4	Diagnostik	7
1.1.5	Therapie.....	7
1.2	Paraneoplasien.....	9
1.2.1	Definition.....	9
1.2.2	Krankheitsbilder und Inzidenz	9
1.2.3	Pathogenese	9
1.2.4	Diagnostik	9
1.2.5	Therapie.....	10
1.3	Die Schnittstelle zwischen Thymom und Myasthenia gravis.....	11
1.3.1	Pathophysiologischer Zusammenhang	11
1.3.2	Indikation und Begründung der Thymomektomie	12
1.4	Problemstellung.....	12
2	Material und Methode	14
2.1	Patientengut	14
2.2	Datenerfassung	16
2.3	Erfasste Variablen	16
2.4	Datenanalyse.....	19
3	Ergebnisse	21
3.1	Allgemeine Beschreibung des Patientenguts.....	21
3.1.1	Alters- und Geschlechtsverteilung	21
3.1.2	Histopathologie	23
3.1.3	Primärtherapie der Tumoren	26
3.2	Häufigkeiten und Eigenschaften der MG	30
3.2.1	Häufigkeit der MG	30

3.2.2	Schweregrad: MGFA-Klassifikation.....	31
3.2.3	Verteilung der MG-Patienten bezüglich der WHO-Subtypen	31
3.2.4	Häufigkeiten seropositiver MGs und AK-Verteilung	32
3.3	Zeitliches Auftreten der MG im Verlauf der Thymomerkkrankung	33
3.3.1	Zeitlicher Vergleich der Diagnosestellung des Thymoms und der MG.....	33
3.3.2	Diagnosestellung der MG vor und nach der Thymomektomie	33
3.4	Verschlechtert sich die MG durch eine Thymomektomie?.....	34
3.4.1	Klinischer Verlauf	34
3.4.2	Serologischer Verlauf.....	47
3.5	Triggert eine Thymomektomie das Auftreten einer Myasthenia gravis?	52
3.5.1	Patienten mit Thymomektomie	52
3.5.2	Patienten ohne Thymomektomie.....	53
3.6	Andere Paraneoplasien	54
3.6.1	Epidemiologie und Erkrankungen.....	54
3.6.2	Zeitpunkt des Auftretens	54
3.7	Rezidivhäufigkeiten und Überlebensraten	55
3.7.1	Rezidivhäufigkeiten.....	55
3.7.2	Überleben	57
3.7.3	Rezidivfreies Überleben	61
4	Diskussion.....	62
4.1	Zusammenfassung der Ergebnisse	62
4.2	Diskussion der Methoden.....	62
4.2.1	Patientengut	63
4.2.2	Datenerfassung	63
4.2.3	Datenanalyse	63
4.2.4	Erfasste Variablen	63
4.3	Diskussion der Ergebnisse.....	64
4.3.1	Allgemeine Beschreibung des Patientenguts und der MG	64
4.3.2	Verschlechtert sich die MG durch eine Thymomektomie?.....	65
4.3.3	Triggert die Thymomektomie das Auftreten einer MG?.....	69
4.3.4	Andere Paraneoplasien und deren Eigenschaften	70
4.3.5	Outcome der Patienten	71
4.4	Ausblick.....	72

5 Zusammenfassung	73
6 Anhang.....	74
7 Abkürzungsverzeichnis	76
8 Abbildungsverzeichnis	77
9 Tabellenverzeichnis	78
10 Literaturverzeichnis	79
11 Danksagung

1 Einleitung

1.1 Thymome

1.1.1 Definition und Inzidenz

Der Thymus spielt v.a. bei Heranwachsenden eine wichtige Rolle in der Entwicklung des Immunsystems. Es reifen T-Zellen und diese lernen, fremde von körpereigenen Zellen zu differenzieren. Im Erwachsenenalter beginnt die Atrophie des Thymus und das Parenchym wird durch Fettgewebe ersetzt (2).

In seltenen Fällen ist diese physiologische Entwicklung gestört und es kann zur Gewebevermehrung kommen. Als Krankheitsbilder ohne onkologische Relevanz sind hierbei u.a. die Thymus Hyperplasie oder die Thymuszyste zu nennen (3, 4). Das Thymom dagegen ist als häufigste Raumforderung des Mediastinums eine seltene maligne Neoplasie des Thymus ausgehend von dessen epithelialen Zellen, meist mit unreifer T-Zell-Komponente. In der Immunhistologie fallen eine Expression von CD-1 und der Terminalen Desoxynucleotidyl-Transferase (TdT) auf (4, 5).

Jährlich gibt es 0,2-0,4 Fälle pro 100.000 Einwohner. Damit machen sie 0,2-1,5 % aller bösartigen Tumoren aus (1). Hinsichtlich der Geschlechterverteilung kann man feststellen, dass Männer und Frauen zu gleichen Teilen betroffen sind. Meist sind die Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose ca. 50 Jahre alt (1).

1.1.2 Histologische Einteilung

Die Tumoren können nicht nach TNM klassifiziert werden. Klinisch relevant sind deswegen v.a. die Einteilung der World Health Organisation (WHO) und der nach Masaoka (1). Auf ihnen basiert die Auswahl der Therapie und Nachsorge. Die Klassifikation der WHO berücksichtigt zum einen die zytomorphologische Einordnung und zum anderen das Ausbreitungsstadium des Tumors. Dadurch sollen die Terminologie und die Typisierung der Thymome erleichtert werden (6). Masaoka hingegen beschreibt die Invasion der Tumoren als prognostisch-therapeutischen Anhaltspunkt (4).¹

¹ Eine genaue Auflistung der Stadien findet sich im Anhang (s. S. 74, Tabelle 17 und 18).

1.1.3 Klinik

Anamnestisch berichten Patienten über ein thorakales Druckgefühl, Dyspnoe, Dysphagie oder Husten. Diese unspezifischen und lokalen Symptome resultieren aus dem langsamen und indolenten Wachstum des Tumors. Deswegen sind auch häufig gar keine Symptome vorhanden und die Raumforderung wird als Zufallsbefund in einer Röntgenaufnahme des Thorax oder einer Computertomografie (CT) entdeckt. Zudem können auch Symptome einer paraneoplastischen Erkrankung wegweisend für die Diagnose des Thymoms sein (7).

1.1.4 Diagnostik

Eine zentrale Bedeutung zur Sicherung der Diagnose eines Thymoms hat die thorakale Computertomografie. Dabei können auch schon erste Aussagen bezüglich der Dignität des Tumors getroffen werden, indem auf Gefäßinfiltrationen und pleurale Herde geachtet wird (7). Das CT wird zudem zur Verlaufskontrolle und zur postoperativen Rezidiv-Überwachung verwendet (8). Eine Somatostatin-Rezeptor-Szintigrafie kann durchgeführt werden, um weitere Therapieoptionen (s.u.) aufzuzeigen (9). Kleine Tumorherde und Metastasen können v.a. durch eine PET-CT diagnostiziert werden (10).

Zur histologischen Sicherung kommt oft eine CT-gestützte Biopsie zur Anwendung, da der Grad der Invasivität bei diesem Verfahren relativ gering ist. Hierbei ist allerdings das Risiko von Implantationsmetastasen gegenüber dem therapeutischen Nutzen abzuwägen (6, 11).

1.1.5 Therapie

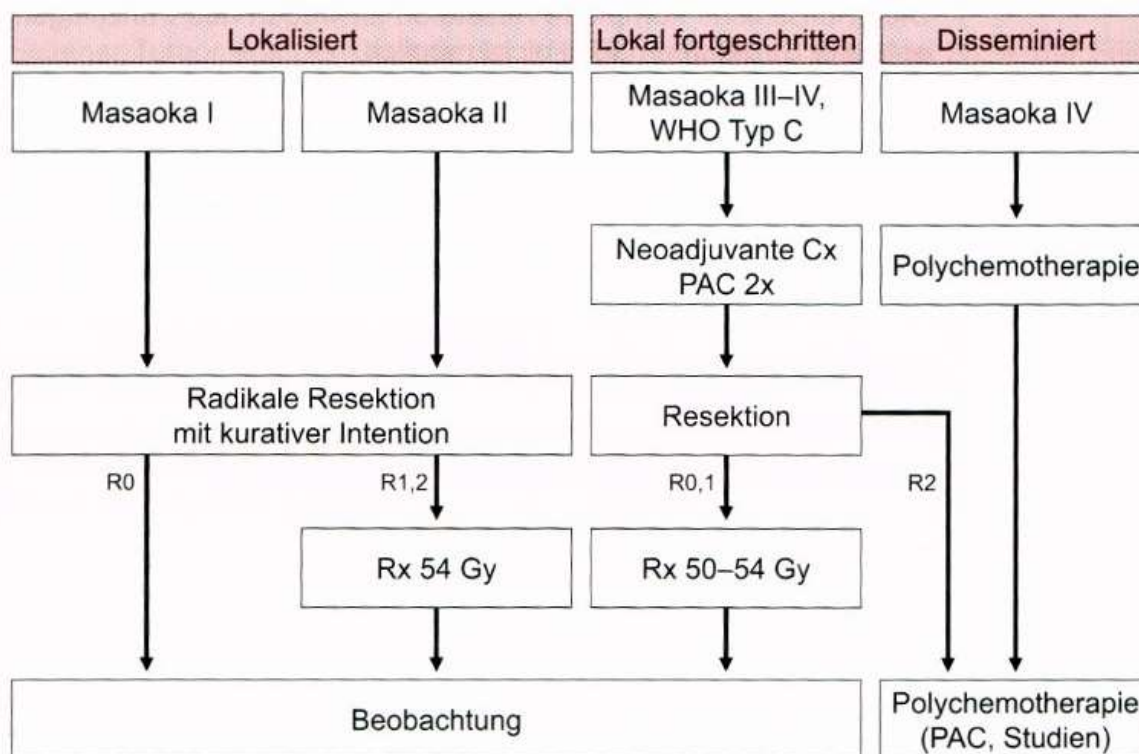
Die Behandlung der Thymome ist abhängig vom jeweiligen Stadium nach Masaoka. Die Therapie der Wahl ist eine operative Entfernung des kompletten Thymusgewebes (kombinierte Thymom- und Thymomektomie²), wobei eine R0-Resektion in den Stadien I und II die besten Ergebnisse erzielt (12). Für das Stadium III nach Masaoka kommt aber dennoch eine Resektion infrage, sie sollte allerdings en-bloc mit allen infiltrierten Strukturen vorgenommen werden (1). Als Standardzugang gilt die mediane Sternotomie, als Alternativen können eine laterale Thorakotomie (eignet sich besonders für Patienten mit Myasthenia gravis), ein transzervikaler Zugang oder die thorakoskopische Operation (VATS) gewählt werden (12, 13).

² Aus Gründen der Einfachheit wird im Folgenden nur noch der Terminus Thymomektomie verwendet.

Da Thymome besonders auf Cisplatin als Kombinationstherapie ansprechen, kommt als neoadjuvante (Stadium III) oder alleinige Chemotherapie (Stadium IV) eine Medikation gemäß „PAC“-Protokoll³ in Frage (14). Des Weiteren gibt es Studien zu neoadjuvanten Behandlungen mit Somatostatin-Analoga in Kombination mit Prednisolon. Auch dadurch kann bei positivem Rezeptorstatus der Tumoren eine Größenreduktion der Raumforderung erreicht werden (15).

Eine adjuvante Bestrahlung des Operationsfeldes wird ab Stadium II nach Masaoka angewandt und kann das Risiko eines Rezidivs deutlich senken (7). Diese wird hauptsächlich bei lokalem Tumorbefall herangezogen, ist aber bei ausgedehnter Pleurakarzinose kontraindiziert (6).

Folgendes Therapieschema veranschaulicht noch einmal das Basis-Konzept und fasst die wichtigsten Aspekte der Therapie zusammen:



Rx Radiotherapie, PAC Cisplatin, Adriamycin, Cyclophosphamid

Abbildung 1: Behandlungskonzept des Thymoms (1)

³ Gemäß diesem werden Doxorubicin (Adriamycin), Cisplatin und Cyclophosphamid verabreicht (1).

1.2 Paraneoplasien

1.2.1 Definition

Paraneoplasien sind Systemerkrankungen, die nicht durch den Tumor selbst oder seine Metastasen verursacht werden. Zudem sind sie weder infektiös, metabolisch noch ischämisch bedingt (1, 16).

1.2.2 Krankheitsbilder und Inzidenz

Bei 70 % der Patienten kommt es zu einer paraneoplastischen Manifestation. Dabei ist zunächst Myasthenia gravis als die Häufigste zu nennen. Sie tritt mit einer Wahrscheinlichkeit von 30-50 % auf. Außerdem leiden Patienten bspw. am sog. Good-Syndrom⁴ (5-10 %), an einer Aplasie der Erythropoese (5 %) oder anderen Autoimmunerkrankungen wie Thyreoiditis, systemischer Lupus erythematodes und Colitis ulcerosa (1). Des Weiteren können im Rahmen eines Thymoms das Lambert-Eaton-Syndrom⁵ und das Stiff-Person-Syndrom⁶ auftreten (19, 20).

1.2.3 Pathogenese

Bei der Myasthenia gravis und den anderen myasthenen Syndromen handelt es sich um Erkrankungen der neuromuskulären Endplatte. Die Ursache ist eine Störung der postsynaptischen Membran, die durch Antikörper vermittelt wird und T-Zell abhängig ist. Bei der Myasthenie selbst gibt es Antikörper gegen verschiedene Moleküle, u.a. gegen den Acetylcholin-Rezeptor (AChR-AK), gegen die Muskel-spezifische Tyrosin-Kinase (MuSK-AK) oder gegen Titin (Titin-AK) (21).

1.2.4 Diagnostik

Für die Diagnostik gibt es mehrere Möglichkeiten. Klinisch wird die Klassifikation der Myasthenia gravis Foundation of America (MGFA) angewandt, um die Formen der MG zu unterscheiden (s. S. 10, Tab.1).

⁴ Erworbenes Immundefektsyndrom mit Hypogammaglobulinämie (17)

⁵ Autoimmunerkrankung mit Antikörpern gegen den spannungsgesteuerten Kalziumkanal (VGCC) (18)

⁶ Autoimmunerkrankung mit Muskelsteife und Krämpfen (19)

Tabelle 1: Klinische Klassifikation der Myasthenia gravis (modifizierte MGFA-Klassifikation 2000) (18)

<i>Klasse</i>	<i>Charakteristika</i>
I	Rein okuläre Myasthenie, beschränkt auf äußere Augenmuskeln und Lidschluss
II	Leicht- bis mäßiggradige generalisierte Myasthenie mit Einbeziehung anderer Muskelgruppen, oft einschließlich der Augenmuskeln
III	Mäßiggradige generalisierte Myasthenie, oft einschließlich der Augenmuskeln
IV	Schwere generalisierte Myasthenie
Die Klassen II bis IV lassen sich in 2 Subgruppen unterteilen	
A	Betonung der Extremitäten und/oder Gliedergürtel, geringe Beteiligung oropharyngealer Muskelgruppen
B	Besondere Beteiligung oropharyngealer und/oder der Atemmuskulatur, geringe oder gleich starke Beteiligung der Extremitäten und/oder rumpfnahen Muskelgruppen

Der Besinger- und der Quantitative Myasthenia Gravis (QMG)-Score eignen sich zur Beurteilung des Schweregrads oder einer Exazerbation und zur Verlaufskontrolle der Symptome. Zur Berechnung werden klinische Parameter (z.B. Vitalkapazität, Arm- und Beinhalteversuche) und Angaben der Patienten (z.B. Ptose, Doppelbilder, Kau- und Schluckstörungen) herangezogen. Für alle einbezogenen Items können null bis drei Punkte je nach Stärke der Symptome vergeben werden. Die Summe der Punkte wird schließlich durch die Anzahl der getesteten Items geteilt (22, 23).⁷

Neben der klinischen Untersuchung kann man mit Hilfe des Edrophonium-Tests überprüfen, ob sich die Krankheitssymptome durch eine probatorische Gabe eines Acetylcholinesterase-Inhibitors zurückbilden. In der neurophysiologischen Testung zeigt sich ein für die Myasthenie typisches Dekrement. Zudem lassen sich in einem serologischen Test die unter 1.2.3 genannten Antikörper nachweisen und als Verlaufskontrolle verwenden (21).

1.2.5 Therapie

Die Therapie setzt sich aus drei Bausteinen zusammen und sollte für jeden Patienten individuell angepasst werden. Dabei sollten v.a. die Schwere der myasthenen Symptome, evtl. auftretende

⁷ Ein genaues Berechnungsschema findet sich im Anhang (s. S. 75, Tabelle 19).

Nebenwirkungen, Alter und Compliance der Patienten und die Möglichkeit einer suffizienten Überwachung des Blutbildes beachtet werden (21).

Symptomatisch kann mit einem Acetylcholinesterase-Inhibitor behandelt werden, hierfür eignet sich am ehesten Pyridostigmin, da dieses geringere gastrointestinale Nebenwirkungen verursacht als bspw. Neostigmin. Die Dosierung richtet sich nach Schwere und Art der Symptome und kann bei abklingenden Beschwerden reduziert oder abgesetzt werden. Bei Überdosierung besteht die Gefahr einer cholinergen Krise, die durch massive bronchiale Sekretion und Aspirationsgefahr gekennzeichnet ist (21).

Als Basistherapie bietet sich eine Immunsupprimierung an, um die Antikörperbildung zu hemmen. Kurzfristig kommen hier Corticosteroide zur Anwendung. Diese verbessern die Muskelkraft, sind jedoch aufgrund der erheblichen Nebenwirkungen längerfristig nicht geeignet (24). Als Alternative gibt es Azathioprin, bei dem allerdings die Wirklatenz bis zu acht Monaten betragen kann. Regelmäßige Blutbild-Kontrollen sollten bei dieser Therapieform durchgeführt werden, da sich eine Knochenmarksdepression entwickeln kann. In solchen Fällen können Cyclosporine oder Mycophenolat Mofetil eingesetzt werden (21).

Schließlich können akute Exazerbationen durch Plasmapherese oder durch die Gabe von Immunglobulinen verhindert oder beendet werden. Der Vorteil besteht in der schnellen Wirksamkeit, doch können oft nur kurzfristige Verbesserungen herbeigeführt werden (21, 25).

1.3 Die Schnittstelle zwischen Thymom und Myasthenia gravis

1.3.1 Pathophysiologischer Zusammenhang

Nach unabhängiger Betrachtung der Tumoren und Paraneoplasien stellt sich nun die Frage, welcher Zusammenhang zwischen den beiden Erkrankungen besteht. Dafür müssen noch einmal die Pathologie der Thymome und ihre Umgebung im Thymus betrachtet werden. Die häufigsten Thymustumoren sind epithelialen Ursprungs, d.h. die entarteten Zellen ähneln auch im Hinblick auf ihre Oberflächenproteine denen des gesunden Thymusepithels (26). Zur physiologischen Funktion des Thymus gehört die Präsentation von körpereigenen Zellen (z.B. die des Epithels) an T-Zellen. Daraus wird ersichtlich, dass die Epitope der Tumorzellen den Rezeptoren der Immunzellen zugeführt werden (27). Es wird angenommen, dass sich diese Zellen der Selektion des Thymus entziehen (28). Zudem haben auch die Tumorzellen die Fähigkeit, die Reifung naiver CD4-positiver T-Zellen zu stimulieren und diese in die Peripherie auszuschütten (26).

Die genannten Epitope werden allerdings auch von Zellen der Skelettmuskulatur exprimiert. Daraus kann eine Kreuzreaktion resultieren, bei der Antikörper gegen körpereigene, völlig gesunde Zellen in Muskeln gebildet werden (29). Ob es zu dieser Autoreaktivität kommt oder nicht, ist u.a. genetisch determiniert und hängt von der Fähigkeit des Thymus ab, T-Zellen auszuschütten (30). Haben Patienten zudem ein typisches genetisches Profil mit Thymom-assoziierten Polymorphismen steigt das Risiko einer Myasthenia gravis mit zunehmender Anzahl dieser (31).

1.3.2 Indikation und Begründung der Thymomektomie

Die Indikation für eine Thymomektomie bei reinen Thymom-Patienten ist aus dem Behandlungskonzept unter 1.1.5 klar ersichtlich; für das Stadium I bis III nach Masaoka gilt sie als Goldstandard. Als Gründe scheint es einige zu geben, das Tumorwachstum und die Lokalsymptome werden gestoppt bzw. reduziert, das Thymom wird an einer hämatogenen und lymphogenen Streuung gehindert und kann damit nicht in andere Organe metastasieren.

Auch Myasthenie Patienten ohne Tumor werden thymomektomiert. In einigen Studien konnte gezeigt werden, dass sich dadurch die klinische Situation, der neurologische Status und der Outcome der Patienten erheblich verbessert (32).

Davon abzugrenzen sind Patienten mit Thymom und Myasthenia gravis. Es konnte gezeigt werden, dass sich nach einer Thymomektomie rasch Exazerbationen der Myasthenie entwickeln und auch die Antikörper-Titer steigen können (33). Trotzdem wurde beschrieben, dass sich ein langfristiger Benefit für die Patienten ergebe (34). Es gibt einige Studien, die Myasthenia gravis Patienten mit und ohne Thymom verglichen. Dabei konnte allerdings nicht differenziert werden, inwiefern die Effekte auf das Überleben und auf die Lebensqualität durch das Thymom oder durch die Thymomektomie verursacht wurden (13).

1.4 Problemstellung

Ziel dieser Arbeit soll eine Antwort auf die Frage sein, ob und wie eine paraneoplastische Myasthenia gravis durch eine maligne Thymuserkrankung beeinflusst wird. Zunächst sollen Schweregrad, Klassifikation und Verlauf der Myasthenie beschrieben werden, um dann anschließend die Auswirkungen der Thymome zu analysieren. Dafür sollen im Einzelnen die folgenden Punkte berücksichtigt werden.

Wann tritt eine Myasthenia gravis klinisch und im Verlauf einer Thymomerkkrankung auf? Verschlechtert sich eine Myasthenia gravis nach der Thymomektomie? Triggert eine Thymomektomie das Auftreten einer Myasthenia gravis? Dabei sollen erneut Verlauf und Schweregrad der Myasthenie nach der Thymomerkkrankung berücksichtigt werden, um den Zustand der Patienten vor und nach der Thymuserkrankung vergleichen zu können. Zudem sollen andere paraneoplastische Erkrankungen bei Thymompatienten einbezogen werden und deren Auftreten in Relation zur Thymomdiagnose gesetzt werden.

Außerdem geht es um die Erfassung epidemiologischer Daten zur Erstellung eines Registers. Auf dieses soll jederzeit zurückgegriffen und es soll um weitere Patientenfälle ergänzt werden können. Es soll als Grundlage für die Planung und Entwicklung einer bundesweiten Datenbank für Thymome und Thymuskarzinome dienen.

2 Material und Methode

2.1 Patientengut

Die Untersuchung wurde als retrospektive Kohortenstudie durchgeführt. Das Kollektiv umfasste dabei Patienten, die im Zeitraum von 1998 bis 2016 in der Region Ostbayern in der neurologischen Abteilung des Bezirksklinikums Regensburg, im Krebsregister des Tumorzentrums Regensburg und in der Thoraxchirurgie des Universitätsklinikums Regensburg mit der Diagnose Thymom erfasst wurden.

Da Regensburg als Myasthenie-Zentrum bekannt ist, belief sich die Zahl der Patienten auf 183, die zunächst in einer Kartei mit den Patienten-Stammdaten zusammengetragen wurden. Von diesen litten 161 an einem Thymom. Die restlichen Patienten waren von Myasthenia gravis betroffen, hatten aber keine Krebserkrankung. In die Datenbank konnten 144 Patienten aufgenommen werden. Die Differenz basierte v.a. auf fehlenden Krankenakten oder bereits ausgelagerten Akten.

Folgende Einschlusskriterien kamen demnach zur Anwendung:

- Erkrankungszeitraum zwischen 1998 und 2016
- Histologisch oder zytologisch gesichertes Thymom
- Ausreichender Follow-up (mehr als zwei Arztbriefe vorhanden)
- Diagnose Myasthenia gravis

Zur Veranschaulichung dient folgendes Flowchart:

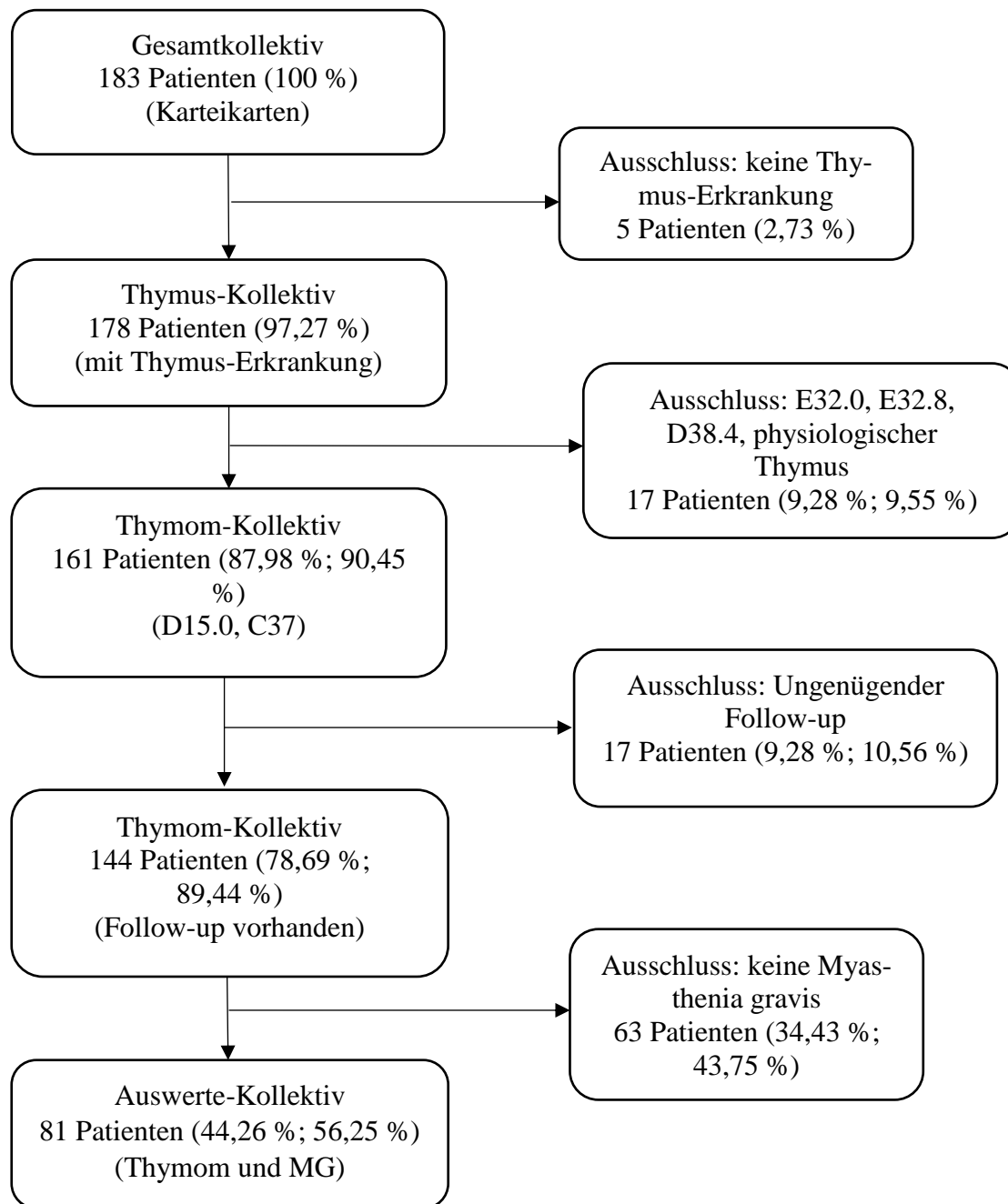


Abbildung 2: Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien (erste Prozentzahl bezogen auf das Gesamtkollektiv; zweite Zahl auf das vorherige Kollektiv)

2.2 Datenerfassung

Auf Basis der besagten Kartei wurde zunächst eine vorläufige Datenbank mit Excel erstellt. Daraufhin wurden die Patientenakten gescannt, wobei Arztbriefe, Laborbefunde, Pathologie- und Histologiebefunde digitalisiert wurden. Hierfür wurde auf die Archive und Datenbanken der unter 2.1 genannten Institutionen zurückgegriffen.

Die Basis für die endgültige Datenbank waren klinische, histopathologische und therapeutische Angaben in der Datei des Tumorzentrums, die in einem einheitlichen Datensatz zusammengestellt wurden. Bei der Datenerhebung und Datenverarbeitung wurde auf eine strenge Einhaltung der Datenschutzbestimmungen geachtet, der Bezug zu Namen und Vornamen aufgehoben und nur die Patientenidentifikationsnummer für eventuelle Rückfragen verwendet. Der Datensatz wurde anschließend durch die Recherche der digitalisierten Arztbriefe und Befunde ergänzt.

2.3 Erfasste Variablen

Für die Ausarbeitung einer Variablenliste stand der onkologische Basisdatensatz des Tumorzentrums Regensburg zur Verfügung.⁸ Da dieser nur die Daten zur Tumorerkrankung beinhaltet, wurde er um die Angaben zur Myasthenie ergänzt. Die Auswahl dieser orientiert sich sowohl an der Leitlinie zur Myasthenia gravis als auch an den klinischen Erfahrungen der Ärzte des Bezirksklinikums.

Folgende Variablen wurden zur Tumorerkrankung ergänzt:

Primäre Fehldiagnose Datum

Primäre Fehldiagnose

Erstdiagnose Datum

Biopsie Datum

Primärsymptomatik

Begleiterkrankungen

Bildgebung bei Diagnose

CT/MRT/Röntgen

⁸ Dieser findet sich auf der Homepage des Tumorzentrums Regensburg (35).

 Stadium nach Masaoka-Koga

Stadium 1/2/3/4A/4B

WHO Klassifikation

Typ A/AB/B1/B2/B3/C

Tumorgroße

[cm³]

Folgende Variablen wurden zum Krankheitsbild der Myasthenia gravis und anderen Paraneoplasien ergänzt:

 Myasthenia gravis ICD-10

 Klassifikation MGFA

 Erstmalige Symptome Datum

 Diagnosedatum

 Paraneoplastische Syndrome ICD-10

 Paraneoplastische Syndrome Text

 Paraneoplastische Syndrome Klassifikation

Folgende Daten wurden als Verlaufsdokumentation erhoben:

 Karnofsky-Index

[%]

Postoperative Wundinfektion

 OP aktuell laufend

 OP geplant

 Radiatio aktuell laufend

 Radiatio geplant

 Chemo aktuell laufend

 Chemo geplant

 MG ICD-10

 MGFA Datum

MGFA Wert
Antikörper-Titer Datum
AChR-AK-Titer
<i>Referenzbereich: < 0,4 [nmol/L]</i>
Titin-AK
MuSK-AK-Titer
<i>Referenzbereich: < 0,05 [nmol/L]</i>
TSH basal Datum
TSH basal
<i>Referenzbereich: 0,27 – 4,20 [μU/mL]</i>
Freies T4 Datum
Freies T4
<i>Referenzbereich: 0,93 – 1,70 [ng/dL]</i>
Freies T3 Datum
Freies T3
<i>Referenzbereich: 1,80 – 4,60 [pg/mL]</i>
Tumormarker NSE Datum
Tumormarker NSE
<i>Referenzbereich: < 16,3 [μg/L]</i>
QMG Score Datum
QMG Score
Besinger Score Datum
Besinger Score
Exazerbation Datum
Exazerbation Art
Symptomatische Therapie Datum
Symptomatische Therapie Medikament
Symptomatische Therapie Dosis
Immuntherapie Datum
Immuntherapie Medikament

Immuntherapie Dosis
Plasmapherese Datum
Plasmapherese Anzahl
Interventionstherapie Datum
Interventionstherapie Medikament
Interventionstherapie Dosis
Postoperativer ECOG-Status Datum
Postoperativer ECOG-Status
MG Rezidiv Datum
Paraneoplastische Syndrome ICD-10
Paraneoplastische Syndrome Text
Paraneoplastische Syndrome Klassifikation
Paraneoplastische Syndrome Antikörper Datum
Paraneoplastische Syndrome Antikörper-Titer
Paraneoplastische Syndrome Rezidiv Datum
Paraneoplastische Syndrome Therapie Datum
Paraneoplastische Syndrome Therapie Medikament
Paraneoplastische Syndrome Therapie Dosis

2.4 Datenanalyse

Folgende deskriptive und analytisch-statistische Untersuchungen wurden mittels des Statistikprogramms IBM SPSS Statistics 23 durchgeführt:

Beschreibung des Patientenkollektivs bezüglich

- Alters- und Geschlechtsverteilung
- Histopathologie des Tumors
- Therapie des Tumors
- Aufteilung des Patientenkollektivs nach Art der Paraneoplasie in Myasthenia gravis und Andere
- Klinisches Auftreten einer Paraneoplasie bezogen auf den Verlauf der Thymomerkran-

- Vergleich der Patienteneigenschaften, des Besinger-Scores und der Rezidivhäufigkeit
 - bei Patienten mit MG
 - in Abhängigkeit von verschiedenen Prognosefaktoren (Alter, Stadium, Histologie, R-Klassifikation etc.)
- Rezidivhäufigkeiten und Überlebensraten

Die deskriptiven Daten wurden durch die absolute und relative Häufigkeit, den Mittelwert, den Median und die Standardabweichung dargestellt. Für die Teststatistik wurde der t-Test mit einem Signifikanzniveau von $p=0,05$ verwendet. Mithilfe von Kreuztabellen wurde die relative Häufigkeit der möglichen Prognosefaktoren der MG ermittelt. Dies wurde durch den Chi-Quadrat-Test nach Pearson auf Unabhängigkeit überprüft. Die lineare Regression wurde für den Trend des AChR-AK im Zeitverlauf verwendet. Zudem wurde die Kaplan-Meier-Methode zur Schätzung der Rezidiv- und Überlebensraten angewandt. Der Beobachtungszeitraum lag zwischen dem 01.01.1998 und dem 01.07.2016.

3 Ergebnisse

3.1 Allgemeine Beschreibung des Patientenguts

Zunächst soll das Patientengut mithilfe der Daten zur Thymomerkrankung charakterisiert und beschrieben werden.

3.1.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

Von 144 Patienten mit Thymom waren 73 männlich (50,7 %) und 71 weiblich (49,3 %). Die Patienten waren durchschnittlich 52,3 Jahre alt, als die Erstdiagnose gestellt wurde. Für die Berechnung musste ein Patient ausgeschlossen werden, da das Datum der Erstdiagnose unbekannt war. Bei den Frauen betrug der Mittelwert 53 und der Median 52 Jahre. Die Männer waren im Mittel 51 Jahre alt, der Median lag bei 51 Jahren. Die jüngste Patientin war bei Diagnosestellung 21 Jahre alt, der jüngste Patient 22 (s. Abb.3).

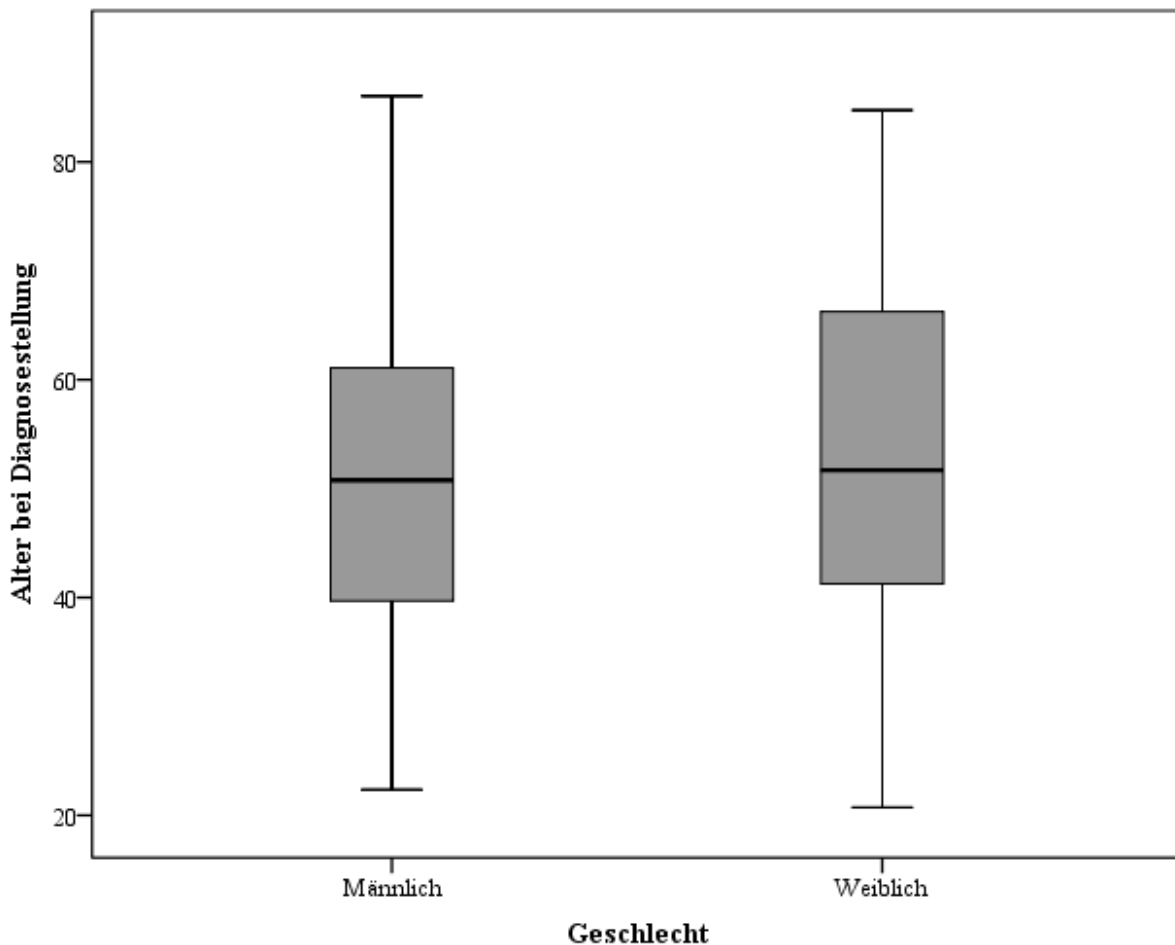


Abbildung 3: Altersverteilung bei Diagnosestellung gruppiert nach Geschlecht

Das Patientengut wurde in Altersklassen mit einer Spannweite von jeweils 10 Jahren unterteilt. Das Maximum der Männer lag in der Altersklasse 50-59 Jahre, das der Frauen zwischen 60 und 69 Jahren (s. Abb.4).

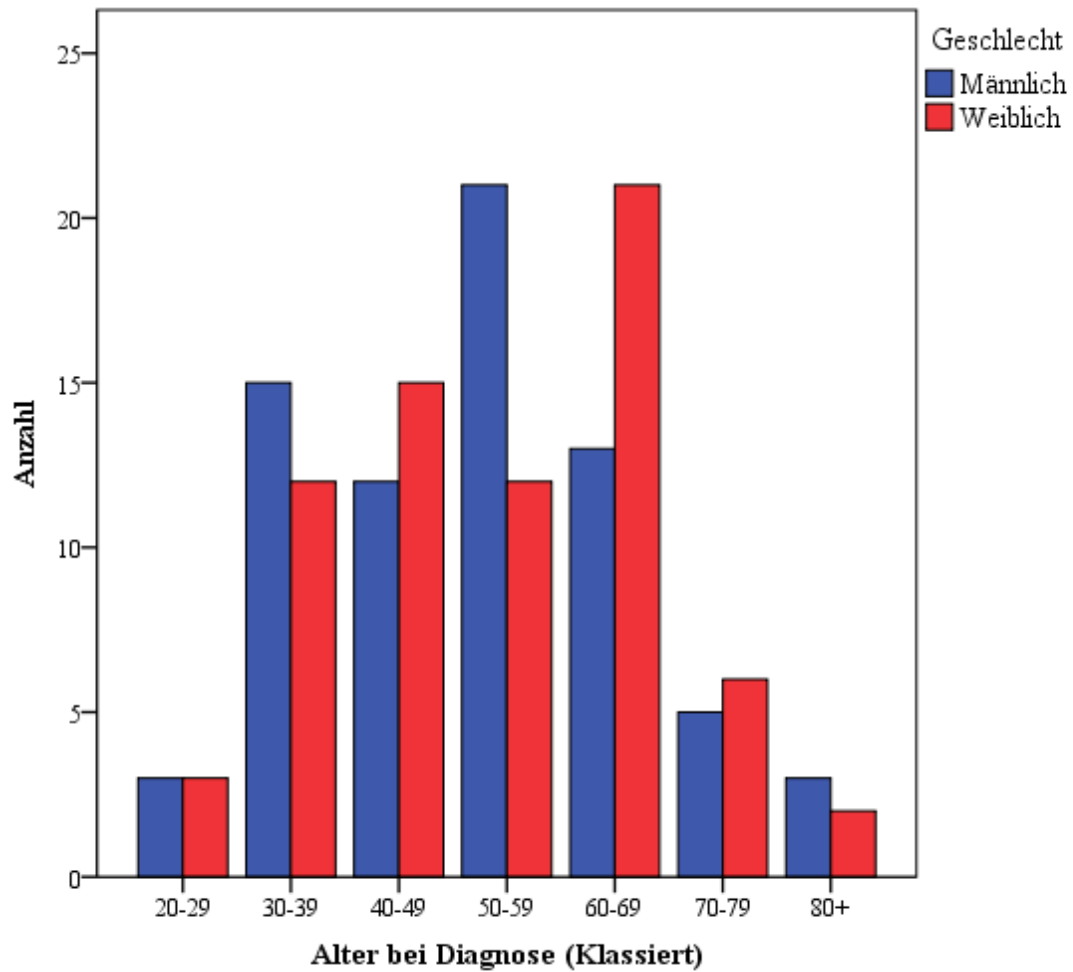


Abbildung 4: Absolute Verteilung des Diagnosealters gruppiert nach Geschlecht

3.1.2 Histopathologie

Bei 34 Patienten (23,6 %) lag eine präoperative Histologie vor, bei 103 (71,5 %) wurde diese erst nach der Operation bestimmt.

WHO-Klassifikation

Betrachtet man darüber hinaus die Verteilung nach WHO, lässt sich feststellen, dass bezüglich der Neoplasien das B2-Thymom mit 56 Patienten (38,9 %) am häufigsten diagnostiziert wurde. Darauf folgten das B3-Thymom mit 29 Patienten (20,1 %), der Subtyp B1 mit 13 Fällen (9,0 %) und zuletzt das Thymuskarzinom (Typ C) mit sechs Patienten (4,2 %). Hinsichtlich der restlichen Subgruppen dominierte der Typ AB mit 12 Fällen (8,3 %) über den Typ A mit sieben Patienten (4,9 %). Bei 21 Patienten (14,6 %) wurde keine WHO-Klassifikation angegeben (s. Abb.5).

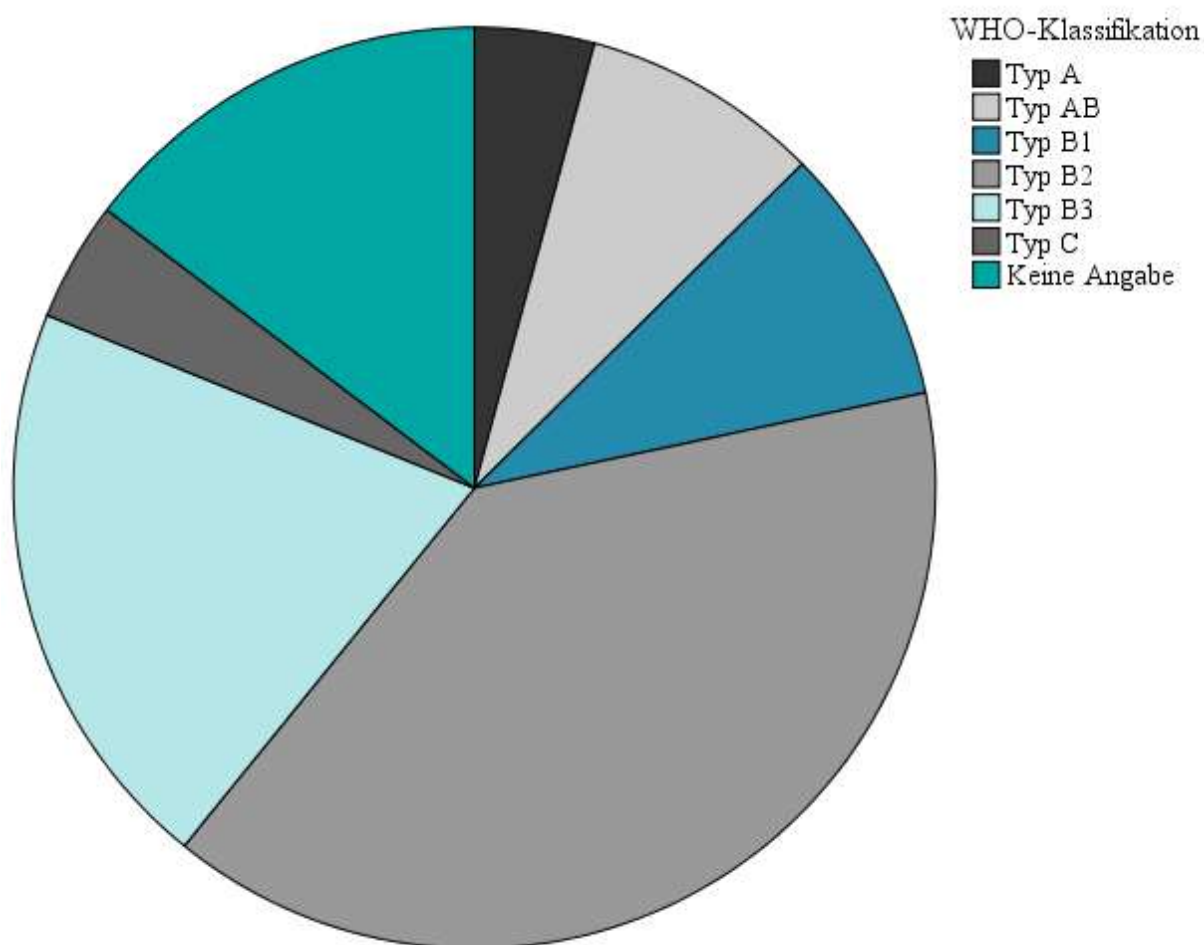


Abbildung 5: Verteilung der WHO-Subtypen

Masaoka-Einteilung

Auch bei der Einteilung nach Masaoka fanden sich 34 Patienten (23,6 %), bei denen keine Klassifikation vorhanden war. Bei allen Übrigen waren mit 32 Fällen (22,2 %) Stadium 2 und mit 31 Fällen (21,5 %) Stadium 4A die Häufigsten. Darauf folgten Stadium 3 mit 23 Fällen (16,0 %) und Stadium 1 mit 16 (11,1 %). Zuletzt gab es acht Patienten (5,6 %), bei denen der Tumor das Stadium 4B aufwies (s. Abb.6).

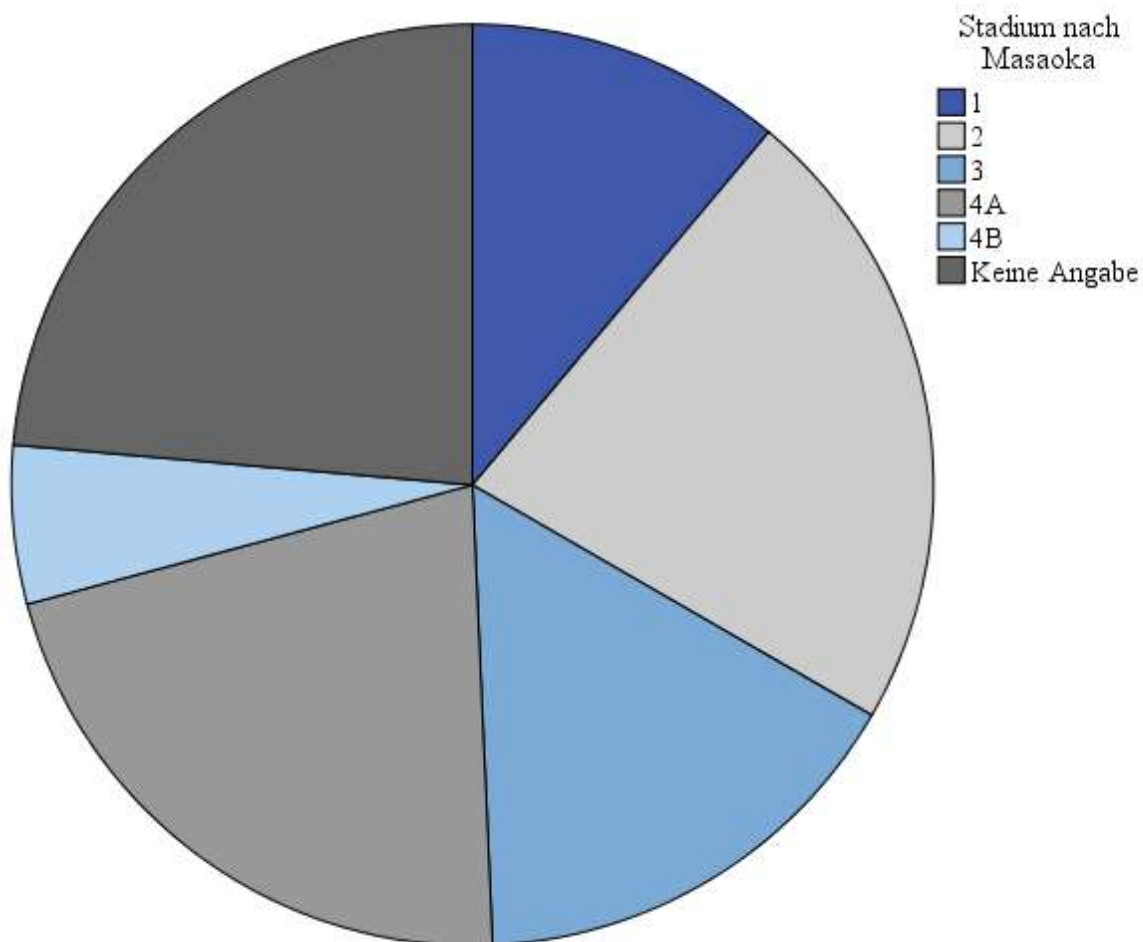


Abbildung 6: Verteilung der Stadien nach Masaoka

Im Folgenden ist die Verteilung des Masaoka-Stadiums für den jeweiligen Subtyp der WHO-Klassifikation dargestellt. Es zeigten sich für den Typ A und AB ein niedriges Stadium nach Masaoka. Bei 21 Patienten (14,7 %) wurde ein B2-Thymom im Stadium 4A diagnostiziert. Acht Patienten (5,6 %) wiesen ein B3-Thymom ebenfalls im Stadium 4A auf.

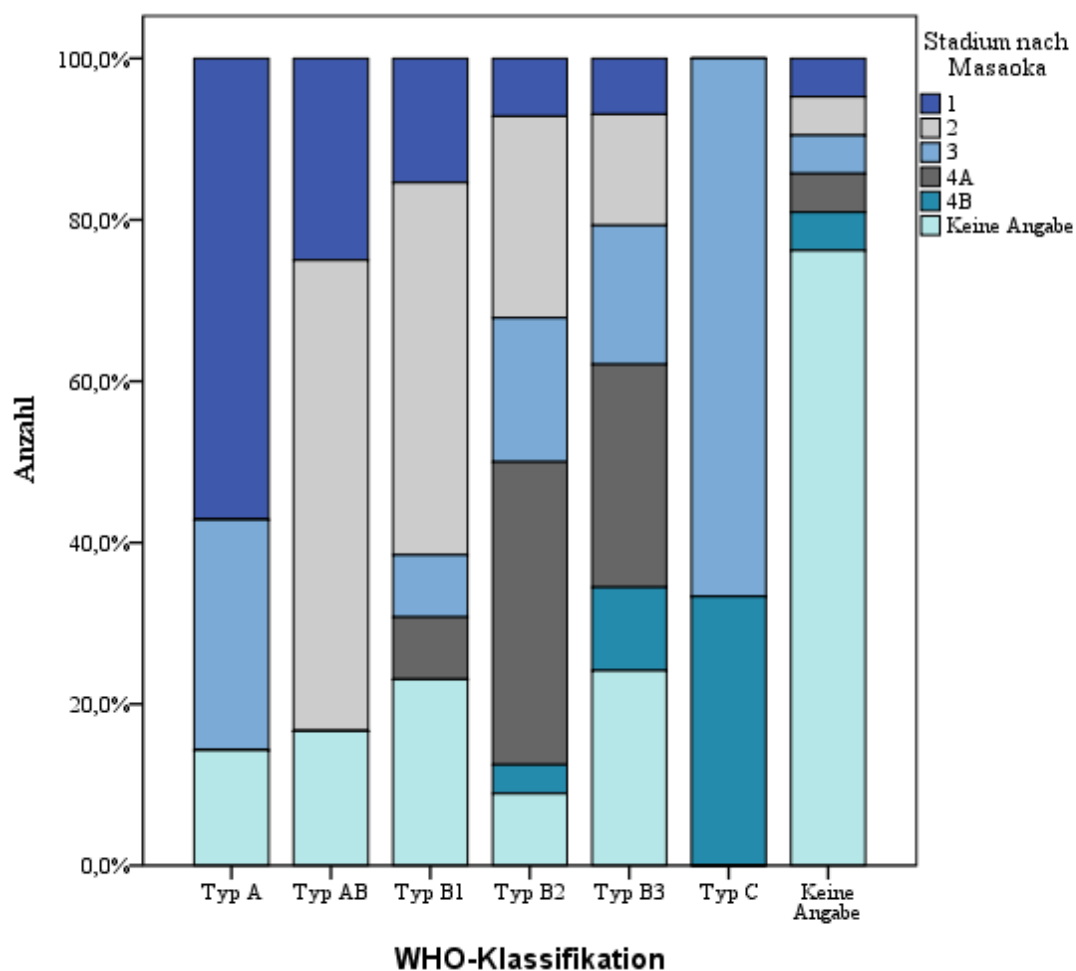


Abbildung 7: Masaoka-Einteilung gruppiert nach WHO-Subtyp (auf 100% skaliert)

Metastasierung

138 Patienten (95,8 %) wiesen keine Tumorabsiedelungen auf. Sechs Patienten (4,2%) zeigten Metastasen, wobei diese nach pulmonalen und pleuralen Lokalisationen auch ossär und hepatisch auftraten. Die Berechnungen ergaben sich aus der Überlegung, dass gemäß Masaoka nur das Stadium 4B eine hämatogene oder lymphogene Metastasierung aufweisen könne. In anderen Stadien treten Infiltrationen auf, dies wurde aber nicht in die Berechnungen einbezogen.

3.1.3 Primärtherapie der Tumoren

Die Primärtherapie des Kollektivs konnte aus einer Operation (OP), einer Systemtherapie und einer Radiatio bestehen.

Operation:

Zunächst soll die operative Therapie beschrieben werden. Von 144 Patienten wurden 125 (86,8 %) primär thymomektomiert. Bei vier Patienten (2,8 %) wurde eine diagnostische Operation im Sinne eines explorativen Vorgehens durchgeführt. Neun Patienten (6,3 %) wurden nicht operiert und bei sechs Fällen (4,2 %) gab es dazu keine Angabe. Da bei einem Patienten das Datum der Operation nicht verfügbar war, konnte bei 124 Fällen berechnet werden, dass im Mittel 161,4 Tage von der Erstdiagnose bis zur Operation vergingen. Dabei lag das Minimum bei null Tagen, d.h. die Diagnose wurde im Rahmen der Operation gestellt, und das Maximum bei 3438 Tagen. Letztere Angabe wurde nur bei einem Patienten beobachtet. Bezüglich des operativen Zugangs kann festgehalten werden, dass in 69 Fällen (55,2 %) die Sternotomie, in sieben Fällen (5,6 %) die Thorakotomie und bei 12 Patienten (9,6 %) die thorakoskopische Operation gewählt wurde. In 37 Fällen (29,6 %) fehlte die Angabe. Im Hinblick auf die R-Klassifikation wird evident, dass insgesamt 58 Fälle (46,4 %) R0-reseziert werden konnten, 27 Patienten (21,6 %) zumindest R1 und zehn Fälle (8,0 %) wiesen eine R2-Resektion auf. Bei 30 Patienten (24,0 %) gab es dazu keine Angabe. Folgende Tabelle zeigt die R-Klassifikation nach dem jeweiligen Stadium nach Masaoka. Im Stadium 1 konnten 15 Patienten (93,8 %) R0-reseziert werden, im Stadium 3 waren es noch sieben Fälle (31,8 %) und auch im Stadium 4B konnten von sechs Operationen zwei Patienten (33,3 %) vollständig reseziert werden.

Tabelle 2: R-Klassifikation nach Masaoka-Einteilung (dargestellt in Spalten-%)

		Lokale R-Klassifikation									
		R0		R1		R2		Keine Angabe		Gesamt	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Stadium nach Masaoka	1	15	93,8 %	1	6,3 %	0	0,0 %	0	0,0 %	16	100,0 %
	2	20	69,0 %	4	13,8 %	1	3,4 %	4	13,8 %	29	100,0 %
	3	7	31,8 %	6	27,3 %	5	22,7 %	4	18,2 %	22	100,0 %
	4A	5	18,5 %	8	29,6 %	3	11,1 %	11	40,7 %	27	100,0 %
	4B	2	33,3 %	3	50,0 %	0	0,0 %	1	16,7 %	6	100,0 %
	k.A.	9	36,0 %	5	20,0 %	1	4,0 %	10	40,0 %	25	100,0 %
	Gesamt	58	46,4 %	27	21,6 %	10	8,0 %	30	24,0 %	125	100,0 %

Radiatio:

Von 144 Patienten wurde in 27 Fällen (18,8 %) nach der Operation eine adjuvante Radiatio durchgeführt. Drei Patienten (2,1 %) erhielten Bestrahlungen, die keinen Bezug zur Operation hatten. Für 114 Fälle (79,2 %) wurde keine Bestrahlung angegeben. Bei den 27 radiotherapierten Patienten zeigte sich folgende Verteilung hinsichtlich der R-Klassifikation:

Tabelle 3: Lokale R-Klassifikation der Patienten mit adjuvanter Radiatio (dargestellt in Tabellen-%)

		N	%
Lokale R-Klassifikation	R0	9	33,3 %
	R1	10	37,0 %
	R2	1	3,7 %
	k.A.	7	25,9 %
	Gesamt	27	100,0 %

Betrachtet man unter den bestrahlten Patienten die Klassifikation nach WHO, ergab sich unten aufgeführtes Verteilungsmuster. Es fällt auf, dass Tumoren vom Typ A und AB überhaupt nicht bestrahlt wurden und unter den restlichen Thymomen v.a. die Subtypen B2 und B3.

Tabelle 4: WHO-Klassifikation der Patienten mit adjuvanter Radiatio (dargestellt in Tabellen-%)

		N	%
WHO-Klassifikation	Typ A	0	0,0 %
	Typ AB	0	0,0 %
	Typ B1	3	11,1 %
	Typ B2	9	33,3 %
	Typ B3	9	33,3 %
	Typ C	3	11,1 %
	Keine Angabe	3	11,1 %
	Gesamt	27	100,0 %

Systemtherapie:

Tabelle 5 (s. S. 28) veranschaulicht die Häufigkeiten und Arten der systemischen Therapie der 144 Patienten. 87 Fälle (60,4 %) wurden keiner Systemtherapie zugeführt und 38 Patienten (26,4 %) erhielten eine neoadjuvante Behandlung.

Tabelle 5: Art der Systemtherapie (dargestellt in Tabellen-%)

		N	%
Art der Systemtherapie	Keine	87	60,4 %
	Neoadjuvant	38	26,4 %
	Adjuvant	10	6,9 %
	HITHOC (intraoperativ) ⁹	2	1,4 %
	Ohne Bezug	7	4,9 %
	Unbekannt	0	0,0 %
	Gesamt	161	100,0 %

Unter den applizierten Substanzen fanden sich Patienten mit einer Somatostatin-Therapie, Chemotherapien nach PAC-Protokoll und Cisplatin-haltige intraoperative Perfusionen. Die Gruppe „Andere“ mit acht Patienten fasst Kombinationen nach ADOC, VIDE, VIP-E¹⁰ und individuellen Schemata zusammen. Tabelle 6 zeigt die Verteilung der Patienten, wobei Somatostatin mit 31 Fällen (54,4 %) am häufigsten eingesetzt wurde.

Tabelle 6: Substanzen der Systemtherapien (dargestellt in Tabellen-%)

		N	%
Substanzen/Protokoll	Somatostatin	31	54,4 %
	PAC	14	24,6 %
	Cisplatin	2	3,5 %
	Andere	8	14,0 %
	Keine Angabe	2	3,5 %
	Gesamt	57	100,0 %

Kombinationen der Therapie

Betrachtet man die Kombinationen der Therapieformen so ergeben sich folgende Therapiegruppen:

- Operation mit adjuvanter Radiatio und neoadjuvanter Systemtherapie (OP+R+S)
- Operation mit adjuvanter Radiatio (OP+R)
- Operation mit neoadjuvanter Systemtherapie (OP+S)
- Alleinige OP (OP)
- Keine Operation (Keine OP)

⁹ HITHOC steht für “hyperthermic intrathoracic chemotherapy perfusion” und ist ein Verfahren der intraoperativen Chemotherapie (36).

¹⁰ Genauer beschrieben sind diese im Abkürzungsverzeichnis.

Unter letztgenanntem Aspekt wurden alle Therapiekombinationen der Patienten ohne Thymomektomie zusammengefasst, d.h. Systemtherapie mit Radiatio, ausschließlich systemischer Therapie und ausschließlich Radiatio. Tabelle 7 zeigt die Verteilung der WHO-Typen auf die kombinierte Therapie. Mit 64 Behandlungen (44,8 %) ist die alleinige OP die häufigste Therapieform. V.a. beim B2-Thymom wurde zusätzlich eine Systemtherapie eingesetzt (20 Fälle; 14,0 %).

Tabelle 7: Therapiekombinationen nach WHO-Typ (dargestellt in Tabellen-%)

		Primärtherapie Kombinationen											
		OP+R+S		OP+R		OP+S		OP		Keine OP		Gesamt	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
WHO	Typ A	0	0,0 %	0	0,0 %	2	1,4 %	4	2,8 %	0	0,0 %	6	4,2 %
	Typ AB	0	0,0 %	0	0,0 %	1	0,7 %	8	5,6 %	3	2,1 %	12	8,4 %
	Typ B1	1	0,7 %	1	0,7 %	1	0,7 %	9	6,3 %	1	0,7 %	13	9,1 %
	Typ B2	2	1,4 %	7	4,9 %	20	14,0 %	24	16,8 %	3	2,1 %	56	39,2 %
	Typ B3	3	2,1 %	5	3,5 %	9	6,3 %	7	4,9 %	5	3,5 %	29	20,3 %
	Typ C	2	1,4 %	1	0,7 %	0	0,0 %	3	2,1 %	0	0,0 %	6	4,2 %
	k.A.	1	0,7 %	2	1,4 %	2	1,4 %	9	6,3 %	7	4,9 %	21	14,7 %
	Gesamt	9	6,3 %	16	11,2 %	35	24,5 %	64	44,8 %	19	13,3 %	143	100,0 %

Betrachtet man die Kombinationen der Therapie nach dem jeweiligen Stadium nach Masaoka, so erhält man folgendes Verteilungsmuster:

Tabelle 8: Therapiekombinationen nach Masaoka-Stadium (dargestellt in Tabellen-%)

		Primärtherapie Kombinationen											
		OP+R+S		OP+R		OP+S		OP		Keine OP		Gesamt	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Stadium nach Masa- oka	1	0	0,0 %	1	0,7 %	1	0,7 %	14	9,7 %	0	0,0 %	16	11,1 %
	2	2	1,4 %	5	3,5 %	4	2,8 %	18	12,5 %	3	2,1 %	32	22,2 %
	3	3	2,1 %	2	1,4 %	10	6,9 %	7	4,9 %	1	0,7 %	23	16,0 %
	4A	3	2,1 %	4	2,8 %	14	9,7 %	6	4,2 %	4	2,8 %	31	21,5 %
	4B	0	0,0 %	1	0,7 %	2	1,4 %	3	2,1 %	2	1,4 %	8	5,6 %
	k.A.	1	0,7 %	3	2,1 %	5	3,5 %	16	11,1 %	9	6,3 %	34	23,6 %
	Gesamt	9	6,3 %	16	11,1 %	36	25,0 %	64	44,4 %	19	13,2 %	144	100,0 %

3.2 Häufigkeiten und Eigenschaften der MG

Nach Beschreibung der Thymomerkrankung soll nun näher auf die Myasthenie eingegangen werden. Dazu folgt zunächst eine Darstellung der präoperativen Daten.

3.2.1 Häufigkeit der MG

Bei 81 Thymom-Patienten (56,3 % von 144) wurde im Verlauf der Tumorerkrankung eine Myasthenia gravis diagnostiziert. In 63 Fällen (43,8 %) wurde keine MG festgestellt.

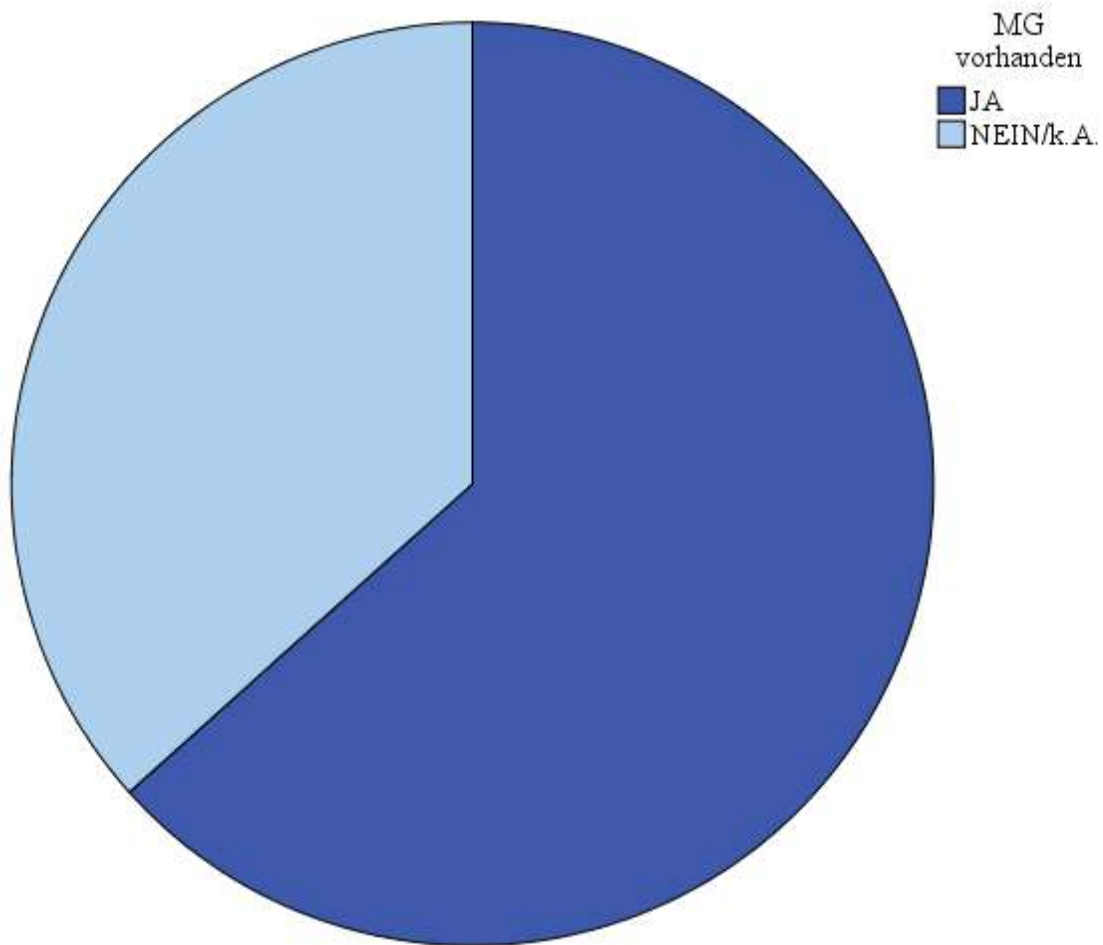


Abbildung 8: Anteil der MG Patienten am Thymomkollektiv (144 Patienten)

3.2.2 Schweregrad: MGFA-Klassifikation

Hinsichtlich der MGFA-Klassifikation unter den Myasthenie-Patienten ergab sich folgende Verteilung (s.Tab.9). Stadium 2 bildete mit 23 Patienten (28,4 %) die größte Gruppe. Bei vier Patienten fehlte die Zuordnung, da diese in einem Fall nicht bekannt war und in drei Fällen verlief die MG subklinisch, wodurch keine MGFA-Klassifikation zugewiesen werden konnte.

Tabelle 9: MGFA-Klassifikation (dargestellt in Tabellen-%)

		N	%
MGFA Klassifikation	1	20	24,7 %
	2	23	28,4 %
	3	19	23,5 %
	4	15	18,5 %
	k.A.	4	4,9 %
	Gesamt	81	100,0 %

3.2.3 Verteilung der MG-Patienten bezüglich der WHO-Subtypen

Nachfolgende Abbildung zeigt die Verteilung der WHO-Subtypen unter den Myasthenia gravis Patienten. Mit einer MG war am häufigsten der Typ B2 assoziiert (34 Fälle, 23,6 %). Darauf folgten 19 Patienten (13,2 %) mit einem B3-Thymom und neun Patienten (6,3 %) mit dem Subtyp B1 (s. Abb.9). Unter den Thymuskarzinomen fanden sich keine Myasthenie-Patienten.

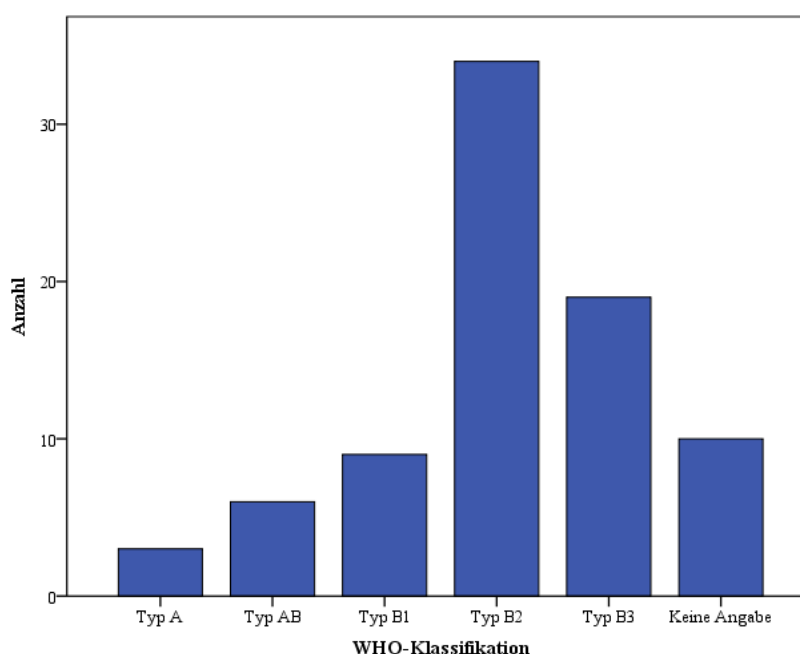


Abbildung 9: Verteilung der WHO-Subtypen unter den MG-Patienten

3.2.4 Häufigkeiten seropositiver MGs und AK-Verteilung

Unter den 81 MG-Patienten fanden sich 70 Fälle (86,4 %), in denen ein Antikörper gemessen werden konnte. Bei den restlichen Elf (13,6 %) lagen entweder keine bzw. ein anderer Antikörper vor oder die Angabe fehlte. Folgende Kombinationen des Antikörperstatus konnten ermittelt werden (vgl. Abb.10):

- Nur AChR-AK positiv: 38 Patienten (46,9 %)
- AChR-AK mit Anti-Titin: 32 Patienten (39,5 %)
- Anderer AK oder keine Angabe: 11 Patienten (13,6 %)

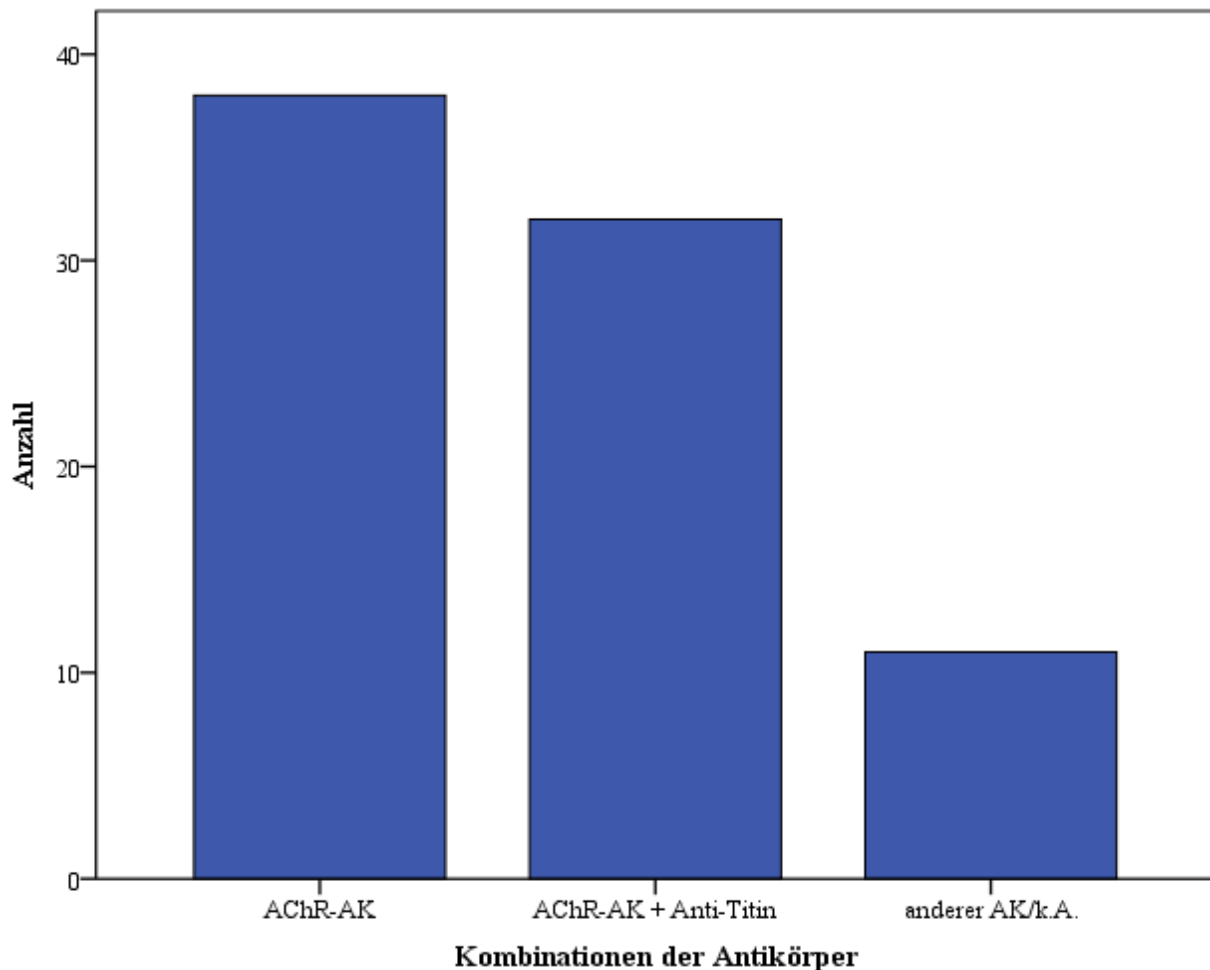


Abbildung 10: Kombinationen der Antikörper

3.3 Zeitliches Auftreten der MG im Verlauf der Thymomerkrankung

Im Folgenden soll zum einen der Abstand der Diagnosestellung des Thymoms und der MG, zum anderen der Diagnosezeitpunkt im Verhältnis zur Thymomektomie beschrieben werden.

3.3.1 Zeitlicher Vergleich der Diagnosestellung des Thymoms und der MG

Bei 38 Patienten (46,9 % aller MG-Patienten) war die MG vor der Tumordiagnose bekannt. Bei diesen Patienten wurde sie im Mittel 14,8 Monate vor dem Thymom diagnostiziert. In 36 Fällen (44,4 %) trat die MG durchschnittlich 17,2 Monate nach der Diagnose des Thymoms auf. Bei sieben Patienten (8,7 %) fehlte das Diagnosedatum der MG, sodass keine Berechnungen vorgenommen werden konnten.

3.3.2 Diagnosestellung der MG vor und nach der Thymomektomie

Hinsichtlich der Thymomektomie und des Auftretens einer MG wies das Kollektiv die im Flowchart dargestellte Verteilung auf. Die Gruppe der thymomektomierten MG-Patienten konnte in weitere Subgruppen unterteilt werden, wobei in sieben Fällen das Diagnosedatum der MG fehlte.

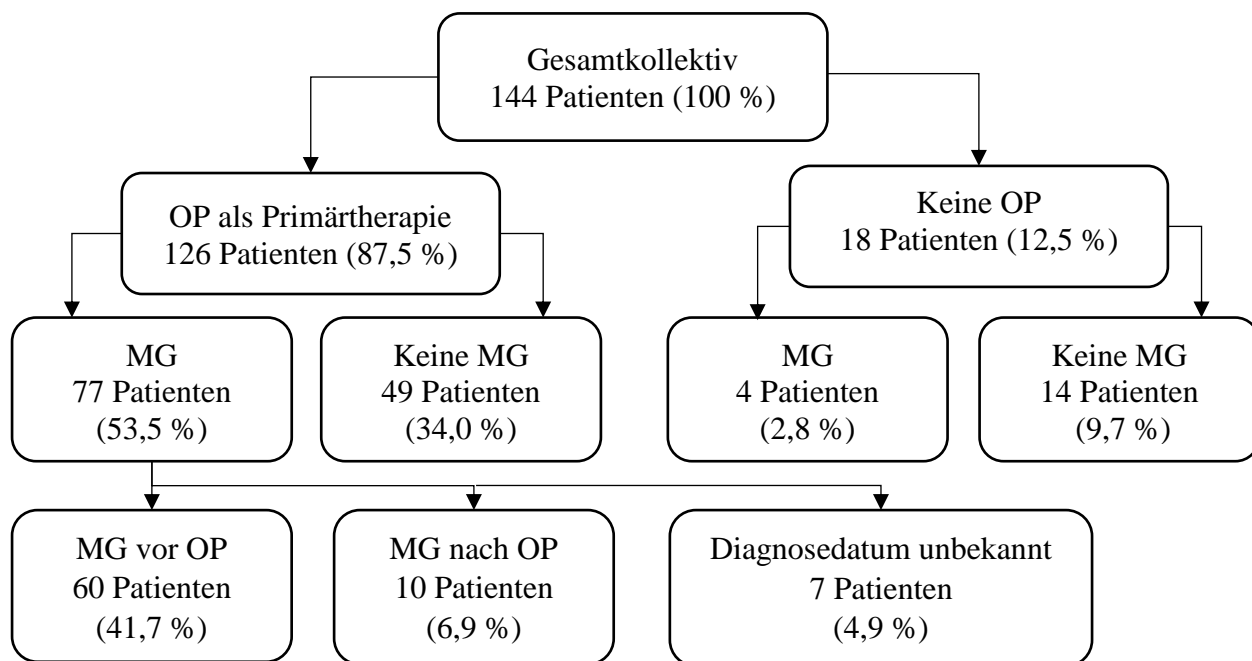


Abbildung 11: Verteilung der Patienten hinsichtlich Primärtherapie und Auftreten einer MG (Prozentangaben bezogen auf das Gesamtkollektiv)

Daraus ergaben sich folgende Patientensubgruppen:

- Gruppe 1: MG-Diagnose vor Thymomektomie: 60 Patienten (41,7 %)
- Gruppe 2: MG-Diagnose nach Thymomektomie: 10 Patienten (6,9 %)
- Gruppe 3: Diagnosedatum unbekannt: 7 Patienten (4,9%)
- Gruppe 4: Thymomektomie ohne MG: 49 Patienten (34,0 %)
- Gruppe 5: MG ohne Thymomektomie: 4 Patienten (2,8 %)
- Gruppe 6: Keine MG, keine OP: 14 Patienten (9,7 %)

3.4 Verschlechtert sich die MG durch eine Thymomektomie?

Für alle weiteren Berechnungen wurden die o.g. Gruppen 1, 2 und 3 mit insgesamt 77 Patienten herangezogen. Anhand dieser soll der Verlauf der MG nach einer Thymomektomie dargestellt werden.

3.4.1 Klinischer Verlauf

Der klinische Verlauf der MG kann mithilfe des QMG- und Besinger-Scores und des Karnofsky-Indexes beurteilt werden. Außerdem wurden Exazerbationen beschrieben. Diese Variablen sollen im Folgenden erläutert werden.

QMG-Score

Abbildung 12 (s. S. 35) zeigt die Anzahl der vorhandenen Werte des QMG- und Besinger-Scores zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt. Die meisten Messwerte lagen präoperativ mit 36 Patientendaten (76,6 % von 77) vor. Nach drei und nach 48 Monaten waren 27 (77,1 %) bzw. 28 Messwerte (93,3 %) vorhanden. Da ab 96 Monaten nach der Operation die Anzahl an Messwerten stark abnahm, wurde in den Verlaufsgrafiken auf eine Darstellung der nachfolgenden Daten verzichtet. Betrachtet man nun den Bereich zwischen den präoperativen Werten und acht Jahre nach der Operation, so zeigen untenstehende Liniendiagramme die Entwicklung des mittleren Scores. Dabei wurden im ersten postoperativen Jahr ein präoperativer und postoperativer Wert, dann in drei-Monats-Abständen Werte erhoben. Im zweiten Jahr nach der OP wurde einmalig, anschließend alle zwei Jahre kontrolliert. Messwerte zwischen den Jahren wurden zum vorherigen Jahr gezählt.

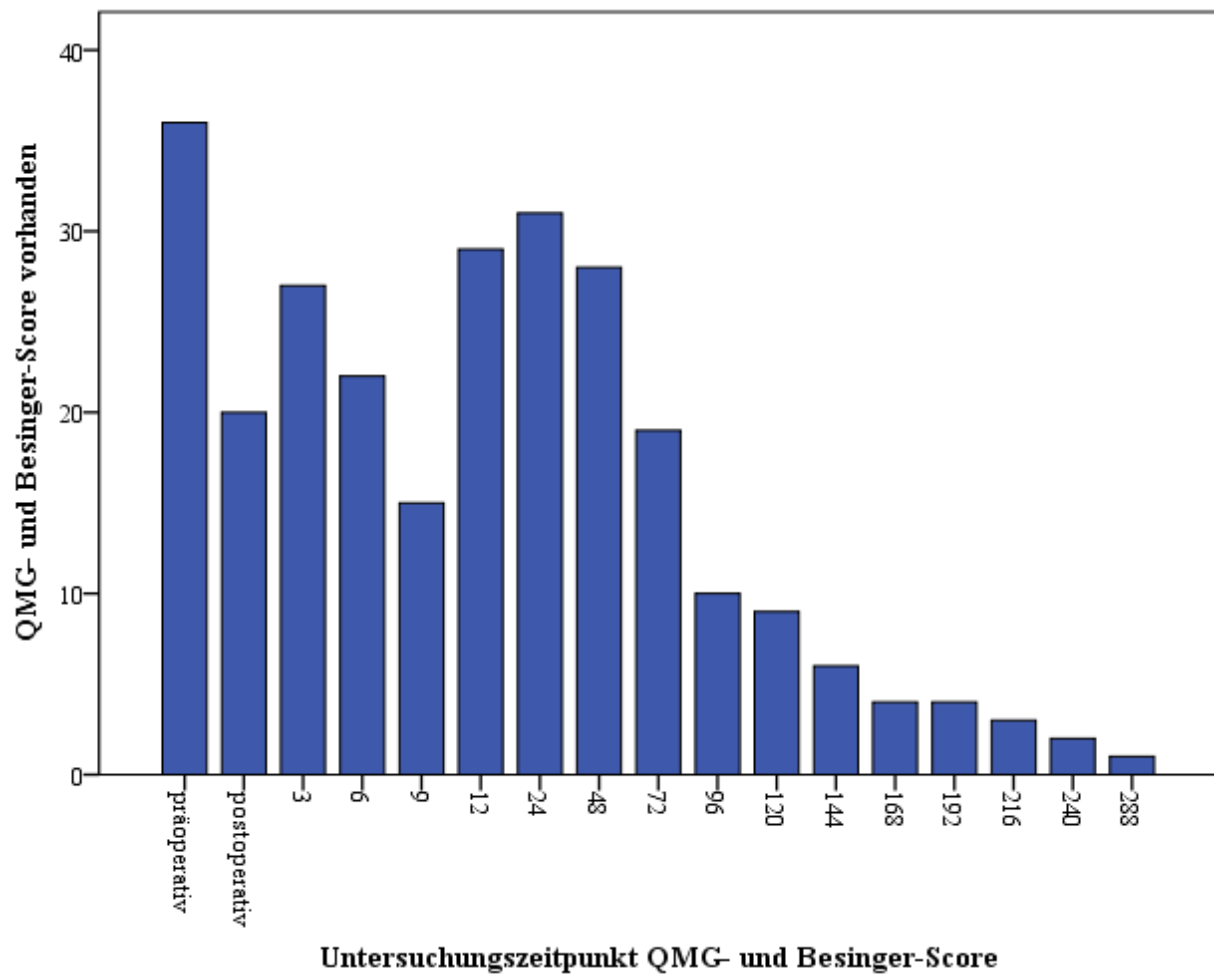


Abbildung 12: Untersuchungszeitpunkt des QMG- und Besinger-Score mit Anzahl der vorhandenen Fälle bei einer Gesamtzahl von 77 Patienten

Folgendes Diagramm zeigt die allgemeine Entwicklung des QMG-Scores, dargestellt sind Mittelwerte und 95%-Konfidenzintervalle. Der Mittelwert lag präoperativ bei 0,76, fiel dann auf sein Minimum mit 0,18 zum Zeitpunkt neun Monate nach der OP ($p=0,005$) und stieg dann bis 48 Monate postoperativ auf 0,44. Nach 96 Monaten erreichte er einen Wert von 0,37. Der Abfall des QMG-Scores zwischen den präoperativen Werten und zwölf bzw. 24 Monaten nach der Operation war signifikant ($p=0,010$, $p=0,020$), sowie der zwischen drei und neun bzw. zwölf Monaten postoperativ ($p=0,008$, $p=0,020$). Die Unterschiede der Messzeitpunkte wurden mithilfe des t-Tests bei einem Signifikanzniveau von $p=0,05$ überprüft.

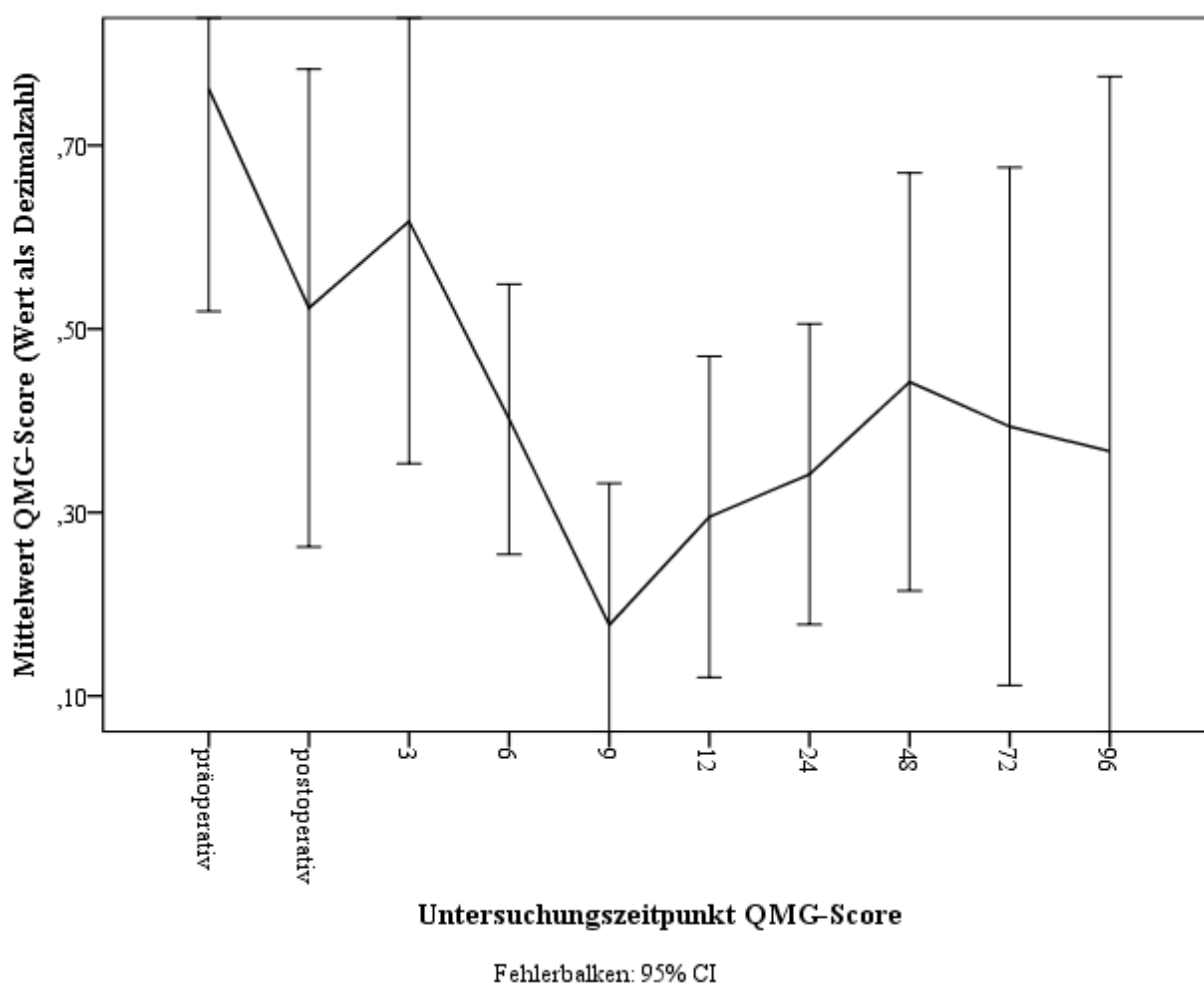


Abbildung 13: Verlauf des QMG-Scores des Kollektivs (81 Patienten)

Eine lineare Regression (vgl. Abb.14) über die Einzelwerte des QMG-Scores in Abhängigkeit vom Zeitraum zwischen OP und Untersuchung zeigt eine leichte Abnahme des Scores im Zeitverlauf. Der geschätzte Steigungskoeffizient lag bei -0,001, das Bestimmtheitsmaß R^2 lag bei 0,004.

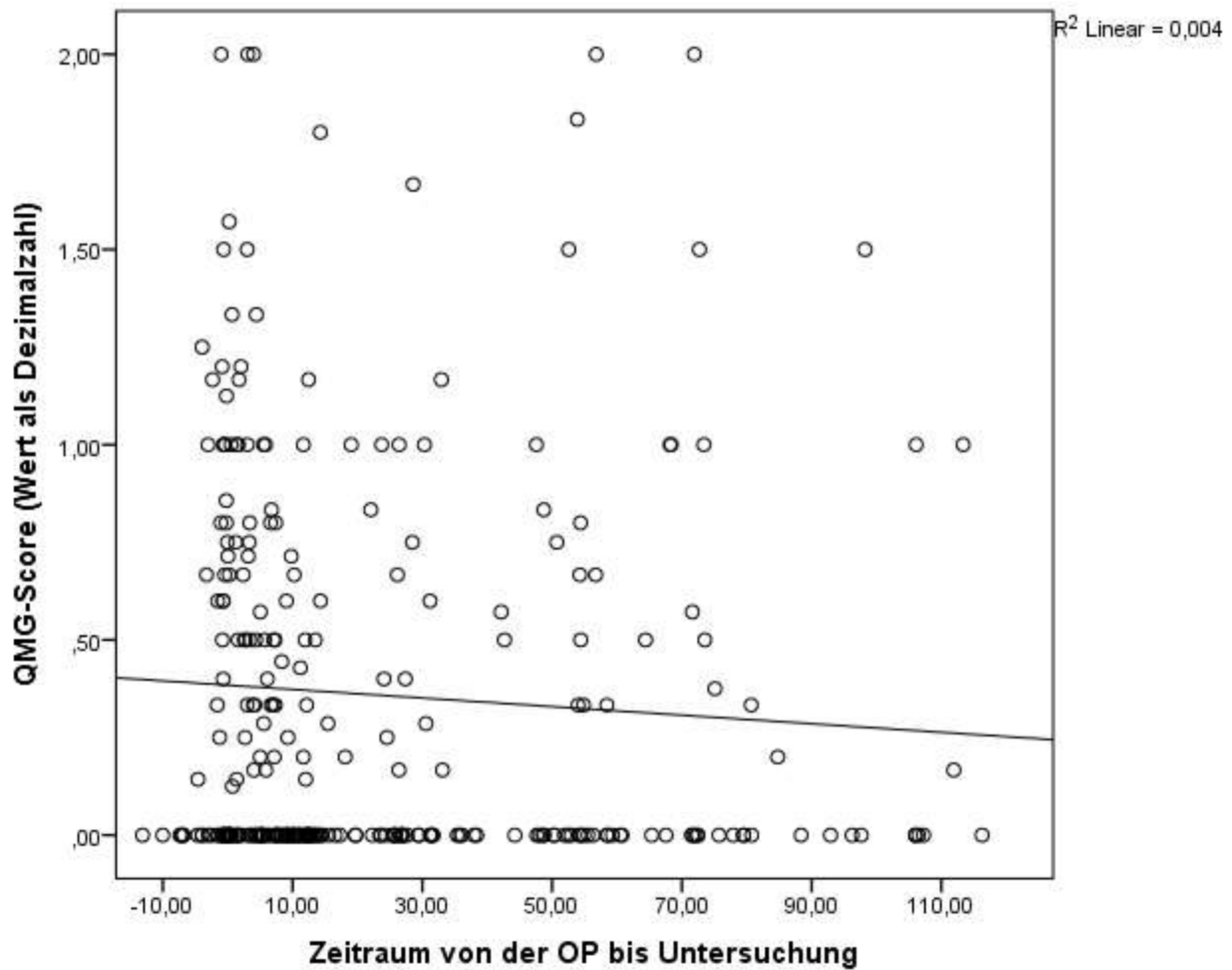


Abbildung 14: Streudiagramm des QMG-Scores in Abhängigkeit des Untersuchungszeitpunktes

Abbildung 15 stellt den Verlauf des Scores getrennt nach Geschlecht dar. Es wird ersichtlich, dass bis zum Messzeitpunkt zwölf Monate nach der OP die beiden Kurven nah beieinander verlaufen, zum Zeitpunkt 24 Monate postoperativ lagen die Männer im Mittel 0,21 über dem Wert der Frauen ($p=0,394$). Den größten Unterschied gab es nach 96 Monaten, da der Wert der Frauen um 0,27 kleiner war als der der Männer ($p=0,597$).

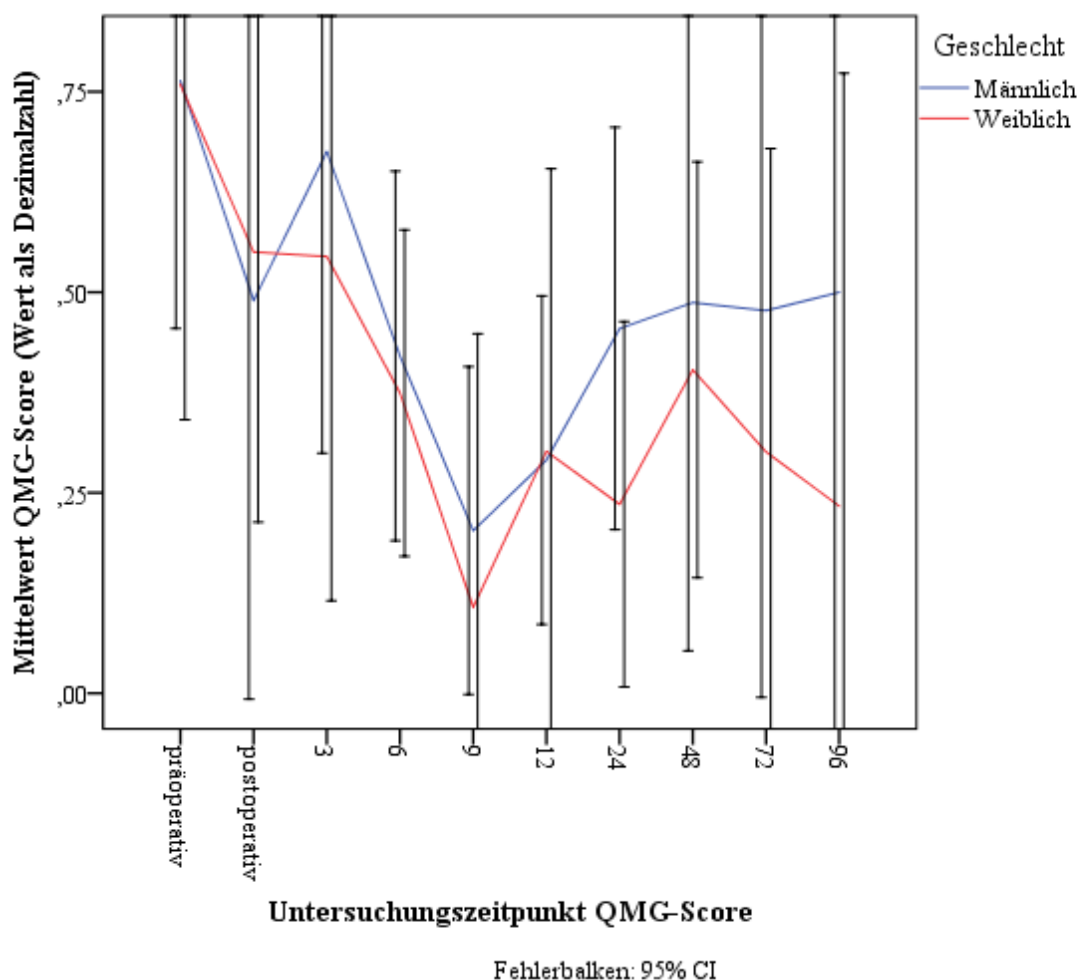


Abbildung 15: Verlauf QMG-Score nach Untersuchungszeitpunkt gruppiert nach Geschlecht

Hinsichtlich der Gruppierung nach WHO Typ B2 gegen alle restlichen Subtypen fiel v.a. die präoperative Differenz zum B2-Thymom mit 0,4 auf ($p=0,602$). Auch nach 12 Monaten wiesen die restlichen Gruppen einen um 0,32 höheren QMG-Score auf als das B2-Thymom ($p=0,031$). Nach 96 Monaten dagegen lag dieses im Mittel um 0,27 höher als der Rest ($p=0,423$).

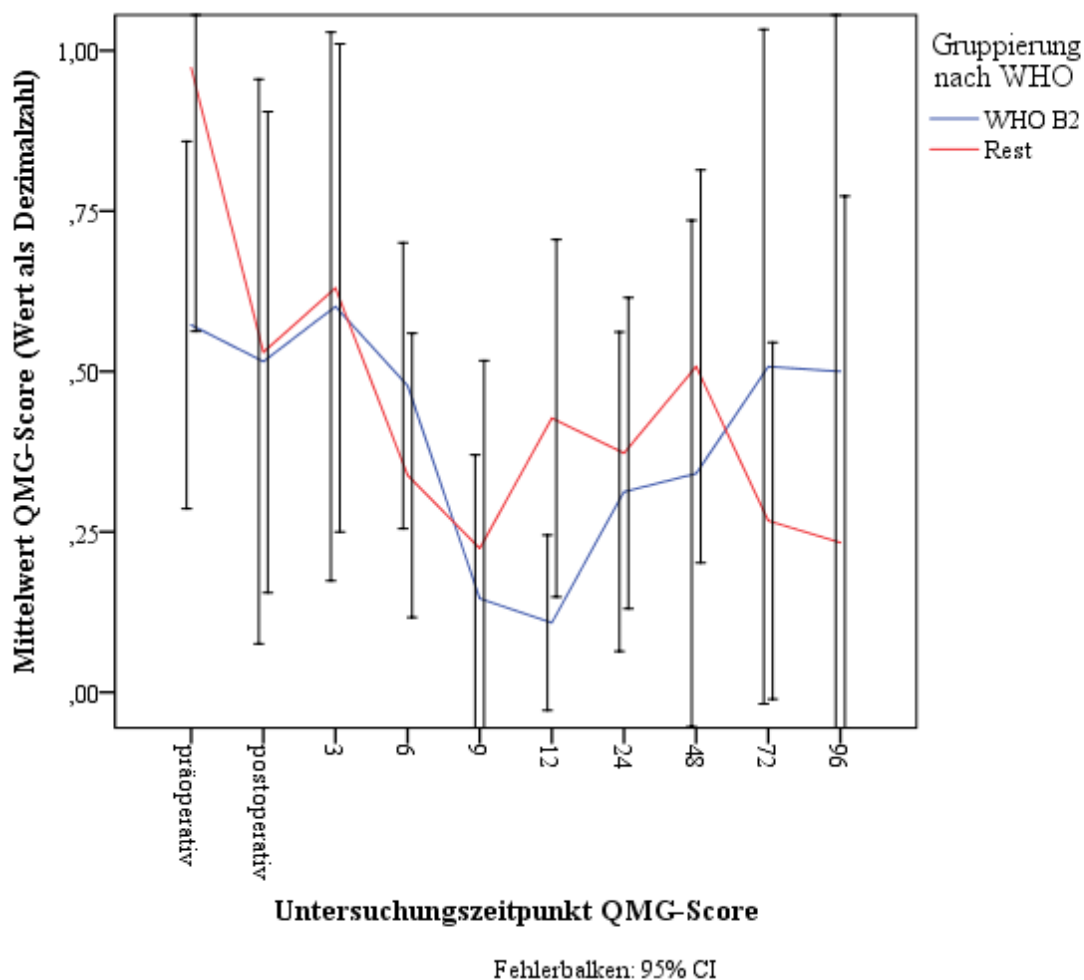


Abbildung 16: Verlauf QMG-Score nach Untersuchungszeitpunkt gruppiert nach WHO (B2)

Präoperativ lag bei dieser Gruppierung (s. Abb.17) der B3-Tumor um 0,64 über den restlichen Subtypen ($p=0,168$). Postoperativ lag der QMG-Score der B3-Thymome hingegen unter den Restlichen, nach neun Monaten betrug die Differenz 0,2 ($p=0,029$).

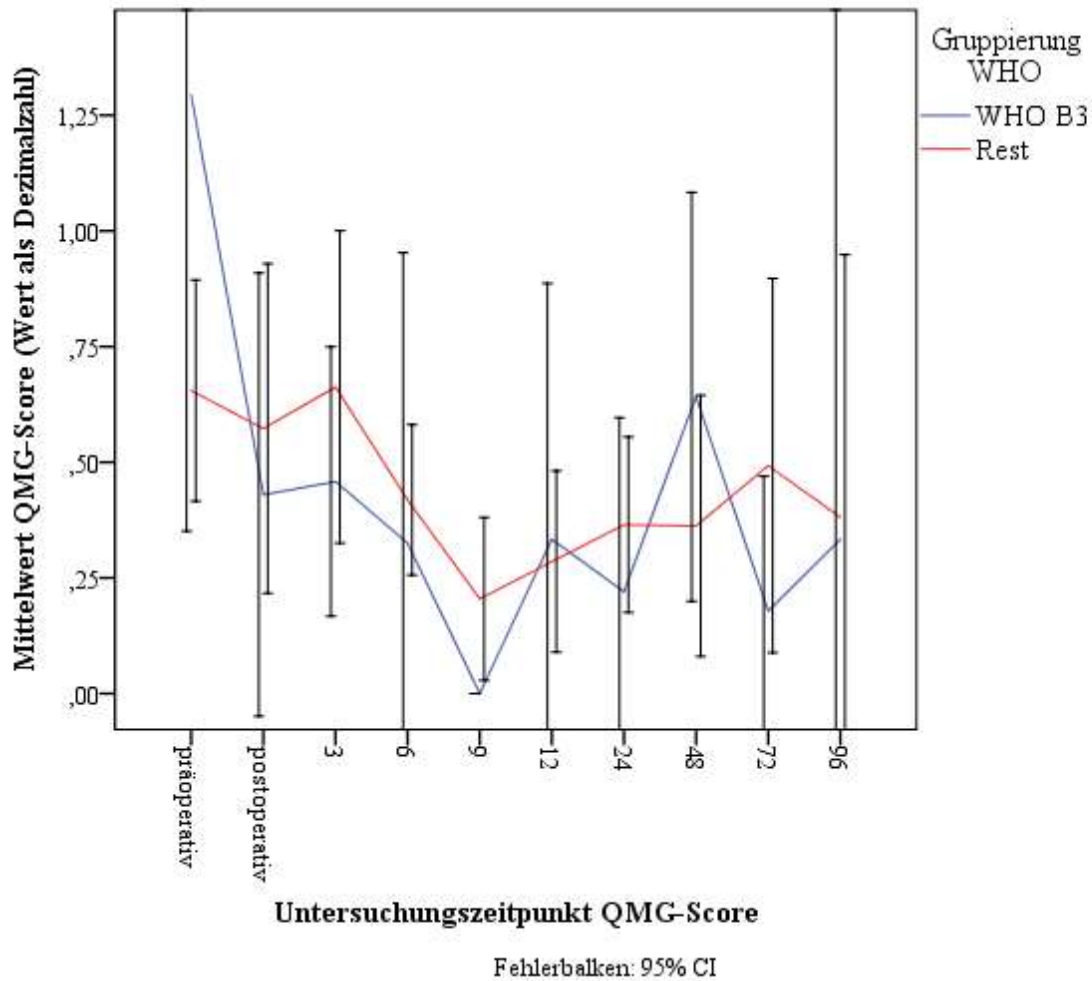


Abbildung 17: Verlauf QMG-Score nach Untersuchungszeitpunkt gruppiert nach WHO (B3)

Besinger-Score

Nun folgt die Darstellung des mittleren Besinger-Scores im Verlauf. Zunächst veranschaulicht nachstehendes Diagramm den Verlauf des gesamten Kollektivs. Präoperativ lag der Mittelwert bei 0,74, nach neun Monaten erreichte er 0,28 und stieg dann nach 48 Monaten auf 0,45.

Die univariate Analyse mit t-Test ergab einen signifikanten Abfall des Scores zwischen den präoperativen Kontrollen und neun bzw. zwölf bzw. 24 Monaten nach der Operation ($p=0,034$, $p=0,029$, $p=0,029$). Außerdem gab es einen signifikanten Abfall beim Vergleich des Wertes nach drei Monaten mit dem nach neun und zwölf Monaten ($p=0,028$, $p=0,026$).

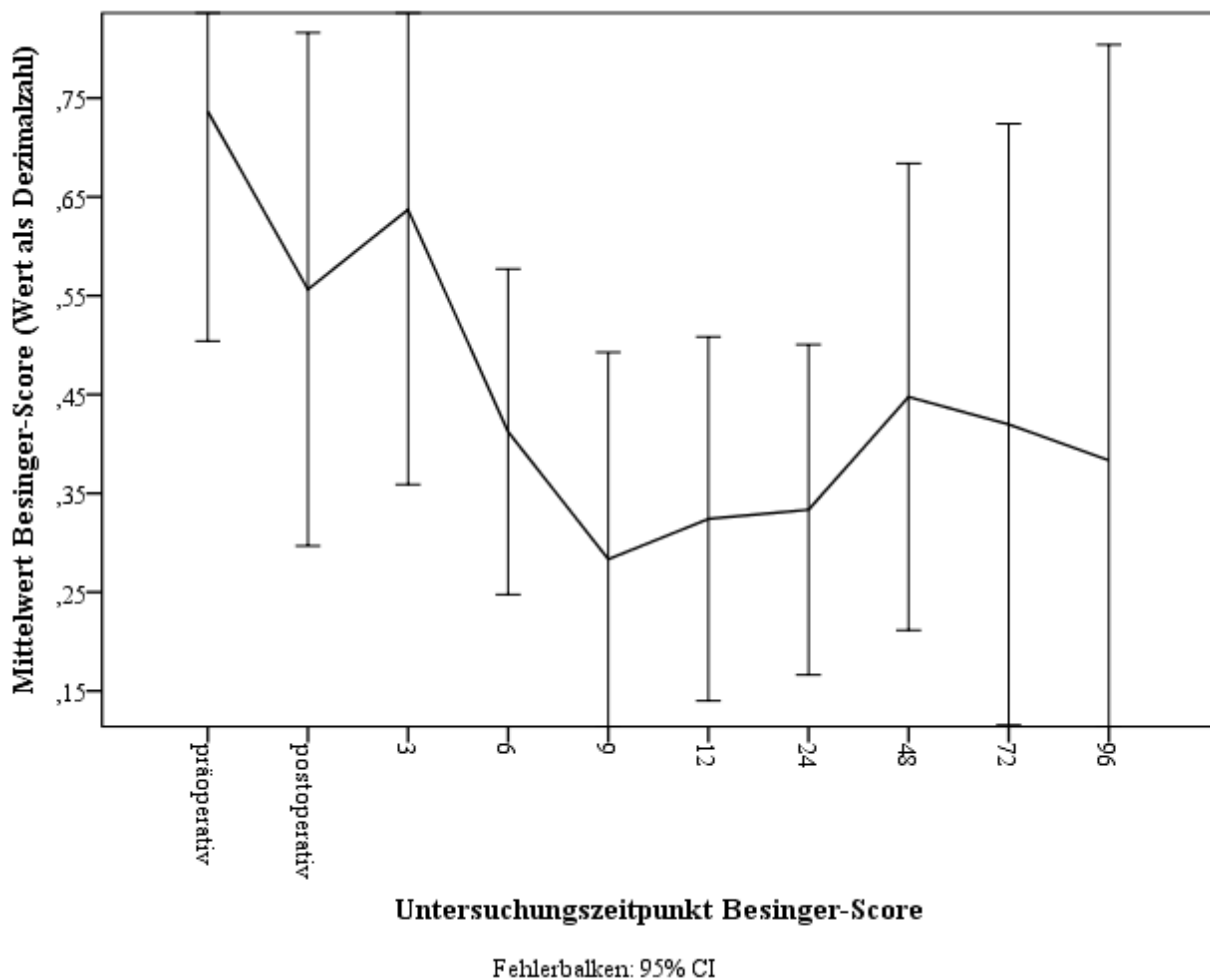


Abbildung 18: Verlauf des Besinger-Scores des Kollektivs (81 Patienten)

Der präoperative Median des Besinger-Scores lag bei 0,67. Daraufhin wurde untersucht, welche Werte in der Nachsorge unter diesem Wert lagen (vgl. Abb.19).



Abbildung 19: Anteil der Werte kleiner 0,67 in Prozent in Abhängigkeit des Untersuchungszeitpunktes

Die Kurve zeigt nach einem kurzen postoperativen Abfall einen rasanten Anstieg drei Monate nach der Operation. Bis sechs Monate nach der Operation lagen über 85 % der Messwerte unter 0,67. 49 der 77 Patienten (63,6%) aus Gruppe 1 und 2 konnten anhand dieser Annahme weiter unterteilt werden. Von 35 Patienten (71,4 %) lag der Besinger-Score nach mindestens zwölf Monaten unter 0,67. Falls dieser Wert nicht vorhanden war, wurde der Wert nach 48 bzw. 72 Monaten herangezogen. Die restlichen 14 Patienten (28,6 %) wiesen nach diesem Zeitpunkt einen höheren Besinger-Score auf als der präoperative Median. Faktoren, die als Ursache für die Unterschiede der beiden Gruppen in Frage kommen, sind in Tabelle 10 (s. S. 43) aufgeführt. Besonders auffällig ist die Verbesserung der Symptome beim B2-Thymom und bei alleiniger Operation.

Tabelle 10: Ursachen für einen unterschiedlich hohen Besinger-Score nach 1/2/4 Jahren postoperativ (dargestellt in Zeilen-%)

		MG Besinger nach 1/2/4 Jahren <0,67					
		ja		nein		Gesamt	
		N	%	N	%	N	%
Geschlecht	M	15	62,5 %	9	37,5 %	24	100,0 %
	W	20	80,0 %	5	20,0 %	25	100,0 %
Alter bei Diagnose (Klassiert)	10-29	2	50,0 %	2	50,0 %	4	100,0 %
	30-49	14	63,6 %	8	36,4 %	22	100,0 %
	50-69	15	78,9 %	4	21,1 %	19	100,0 %
	70+	3	100,0 %	0	0,0 %	3	100,0 %
WHO-Klassifikation	Typ A	2	100,0 %	0	0,0 %	2	100,0 %
	Typ AB	4	100,0 %	0	0,0 %	4	100,0 %
	Typ B1	4	57,1 %	3	42,9 %	7	100,0 %
	Typ B2	18	78,3 %	5	21,7 %	23	100,0 %
	Typ B3	6	54,5 %	5	45,5 %	11	100,0 %
Stadium nach Masaoka	1	7	77,8 %	2	22,2 %	9	100,0 %
	2	13	72,2 %	5	27,8 %	18	100,0 %
	3	5	100,0 %	0	0,0 %	5	100,0 %
	4A	5	55,6 %	4	44,4 %	9	100,0 %
	4B	1	50,0 %	1	50,0 %	2	100,0 %
Primärtherapie Kombinationen	OP+R+S	1	50,0 %	1	50,0 %	2	100,0 %
	OP+R	3	42,9 %	4	57,1 %	7	100,0 %
	OP+S	8	80,0 %	2	20,0 %	10	100,0 %
	OP	23	79,3 %	6	20,7 %	29	100,0 %
	Keine OP	0	0,0 %	1	100,0 %	1	100,0 %
Lokaler R-Klassifikation	R0	21	70,0 %	9	30,0 %	30	100,0 %
	R1	8	80,0 %	2	20,0 %	10	100,0 %
	R2	2	100,0 %	0	0,0 %	2	100,0 %
	Keine Angabe	4	57,1 %	3	42,9 %	7	100,0 %
Rezidivstatus	Rezidiv nein	27	71,1 %	11	28,9 %	38	100,0 %
	Rezidiv ja	8	72,7 %	3	27,3 %	11	100,0 %
Präoperative Immunglobulin-Gabe	ja	1	25,0 %	3	75,0 %	4	100,0 %
	nein	34	75,6 %	11	24,4 %	45	100,0 %
	Gesamt	35	71,4 %	14	28,6 %	49	100,0 %

Die Unabhängigkeit der Gruppen wurde mithilfe des Chi-Quadrat-Tests ermittelt. Dabei ergab sich ein signifikanter Unterschied für die Variable präoperative Immunglobulin-Gabe ($p=0,032$), nicht aber für die anderen Variablen.

Karnofsky Index

Tabelle 11 zeigt die vorhandenen Messwerte zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt. Präoperativ sind mit 28 Messwerten (59,6 %) die meisten Daten vorhanden. Auch nach zwölf Monaten wurden noch 22 Werte (62,9 %) gemessen.

Tabelle 11: Vorhandener Karnofsky-Index nach Untersuchungszeitpunkt in Monaten nach OP (dargestellt in Zeilen-%)

		Karnofsky-Index vorhanden					
		ja		nein		Gesamt	
		N	%	N	%	N	%
Untersuchungs-zeitpunkt Karnofsky-Index	präoperativ	28	59,6 %	19	40,4 %	47	100,0 %
	postoperativ	21	53,8 %	18	46,2 %	39	100,0 %
	3	21	60,0 %	14	40,0 %	35	100,0 %
	6	14	50,0 %	14	50,0 %	28	100,0 %
	9	6	30,0 %	14	70,0 %	20	100,0 %
	12	22	62,9 %	13	37,1 %	35	100,0 %
	24	19	52,8 %	17	47,2 %	36	100,0 %
	48	14	46,7 %	16	53,3 %	30	100,0 %
	72	11	50,0 %	11	50,0 %	22	100,0 %
	96	4	30,8 %	9	69,2 %	13	100,0 %
	120	5	50,0 %	5	50,0 %	10	100,0 %
	144	5	71,4 %	2	28,6 %	7	100,0 %
	168	2	40,0 %	3	60,0 %	5	100,0 %
	192	0	0,0 %	4	100,0 %	4	100,0 %
	216	1	25,0 %	3	75,0 %	4	100,0 %
	240	1	50,0 %	1	50,0 %	2	100,0 %
	288	0	0,0 %	1	100,0 %	1	100,0 %
	Gesamt	363	47,6 %	399	52,4 %	762	100,0 %

Da die Anzahl der Indices ab 72 Monaten nach der Operation stark sank, wurde der Verlauf (vgl. S. 45, Abb.20) nur bis zu diesem Zeitpunkt dargestellt. Der präoperative Mittelwert des Karnofsky-Index lag mit 91% hoch, sank dann aber bis drei Monate nach der OP auf 84%. Sein Maximum erreichte er nach 24 Monaten mit 96%. Aus der univariaten Analyse ergaben sich grenzwertig signifikante Unterschiede für die Untersuchungszeitpunkte postoperativ und 24 Monate ($p=0,063$), drei und zwölf Monate ($p=0,088$) sowie drei und 24 Monate ($p=0,053$).

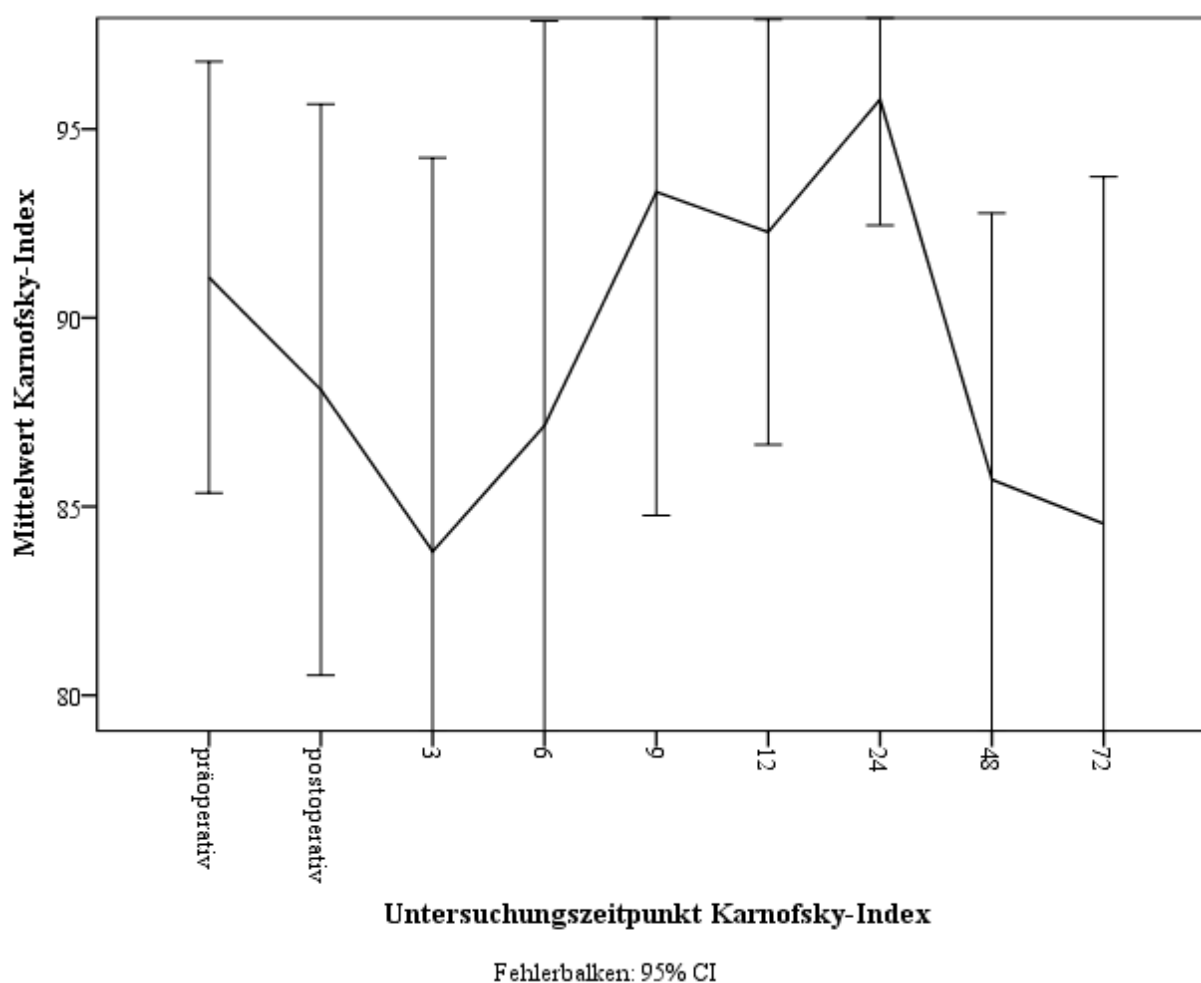


Abbildung 20: Verlauf des Karnofsky-Indexes des Kollektivs (81 Patienten)

Exazerbationen

Folgende Tabelle zeigt die Arten der Exazerbationen und deren Häufigkeit, wobei ein Patient auch mehrmals Verschlechterungen erlebt haben konnte. Besonders häufig trat eine unspezifische Verschlechterung der MG auf (57,0 %).

Tabelle 12: Arten der Exazerbationen und deren Häufigkeiten (dargestellt in Tabellen-%)

		N	%
Exazerbationen der MG	Myasthene Krise n.n.bez.	18	14,9 %
	Myasthene Krise mit pulmonaler Erkrankung	9	7,4 %
	Verschlechterung MG n.n.bez.	69	57,0 %
	Verschlechterung MG mit pulmonaler Erkrankung	19	15,7 %
	Leukopenie	1	0,8 %

Cholinerge Symptome und cholinerge Krise	3	2,5 %
MODS bzw. Exitus letalis	1	0,8 %
FSME	1	0,8 %
Gesamt	121	100,0 %

Tabelle 13 zeigt die Verteilung der Exazerbationen zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt. Besonders auffällig ist die große Anzahl an Verschlechterungen drei Monate postoperativ und nach einem bzw. zwei Jahren.

Tabelle 13: Zeitpunkt der Exazerbationen (auffällige Werte sind hervorgehoben; dargestellt in Spalten-%)

	Exazerbation vorhanden					
	ja		nein		Gesamt	
	N	%	N	%	N	%
Untersuchungszeit- Präoperativ	7	14,9 %	40	85,1 %	47	100,0 %
punkt Exazerbation Postoperativ	8	20,5 %	31	79,5 %	39	100,0 %
3	10	28,6 %	25	71,4 %	35	100,0 %
6	6	22,2 %	21	77,8 %	27	100,0 %
9	2	10,0 %	18	90,0 %	20	100,0 %
12	4	11,4 %	31	88,6 %	35	100,0 %
24	8	22,2 %	28	77,8 %	36	100,0 %
48	6	19,4 %	25	80,6 %	31	100,0 %
72	4	18,2 %	18	81,8 %	22	100,0 %
96	0	0,0 %	14	100,0 %	14	100,0 %
120	1	9,1 %	10	90,9 %	11	100,0 %
144	2	28,6 %	5	71,4 %	7	100,0 %
168	2	40,0 %	3	60,0 %	5	100,0 %
192	1	25,0 %	3	75,0 %	4	100,0 %
216	0	0,0 %	4	100,0 %	4	100,0 %
240	1	50,0 %	1	50,0 %	2	100,0 %
288	0	0,0 %	1	100,0 %	1	100,0 %
Gesamt	117	15,4 %	645	84,6 %	762	100,0 %

Im Mittel traten die Exazerbationen 41,2 Monate nach der Operation auf. Die Standardabweichung betrug 54,2 Monate, das Minimum lag bei -7,1 und das Maximum bei 241,9 Monaten.

3.4.2 Serologischer Verlauf

Der häufigste Antikörper wird nun im Verlauf dargestellt. Zudem wird der Schilddrüsenwert TSH basal aufgeführt. Außerdem wurden als weitere Parameter der MuSK-AK, der Titin-AK, die NSE, fT3 und fT4 erhoben. Diese konnten allerdings aufgrund einer unzureichenden Fallzahl nicht ausgewertet werden.

Acetylcholin-Rezeptor-Antikörper

Betrachtet man die Verteilung der AChR-AK-Werte hinsichtlich der verschiedenen Untersuchungszeitpunkte, so erhält man folgende Verteilung (s. Abb.21). Präoperativ waren mit 30 Messwerten (62,5 %) die Meisten vorhanden, gefolgt von dem Zeitpunkt 24 Monate nach der Operation mit 29 Daten (70,7 %). Ab 72 Monaten postoperativ waren nur noch zehn Messwerte (43,5 %) vorhanden.

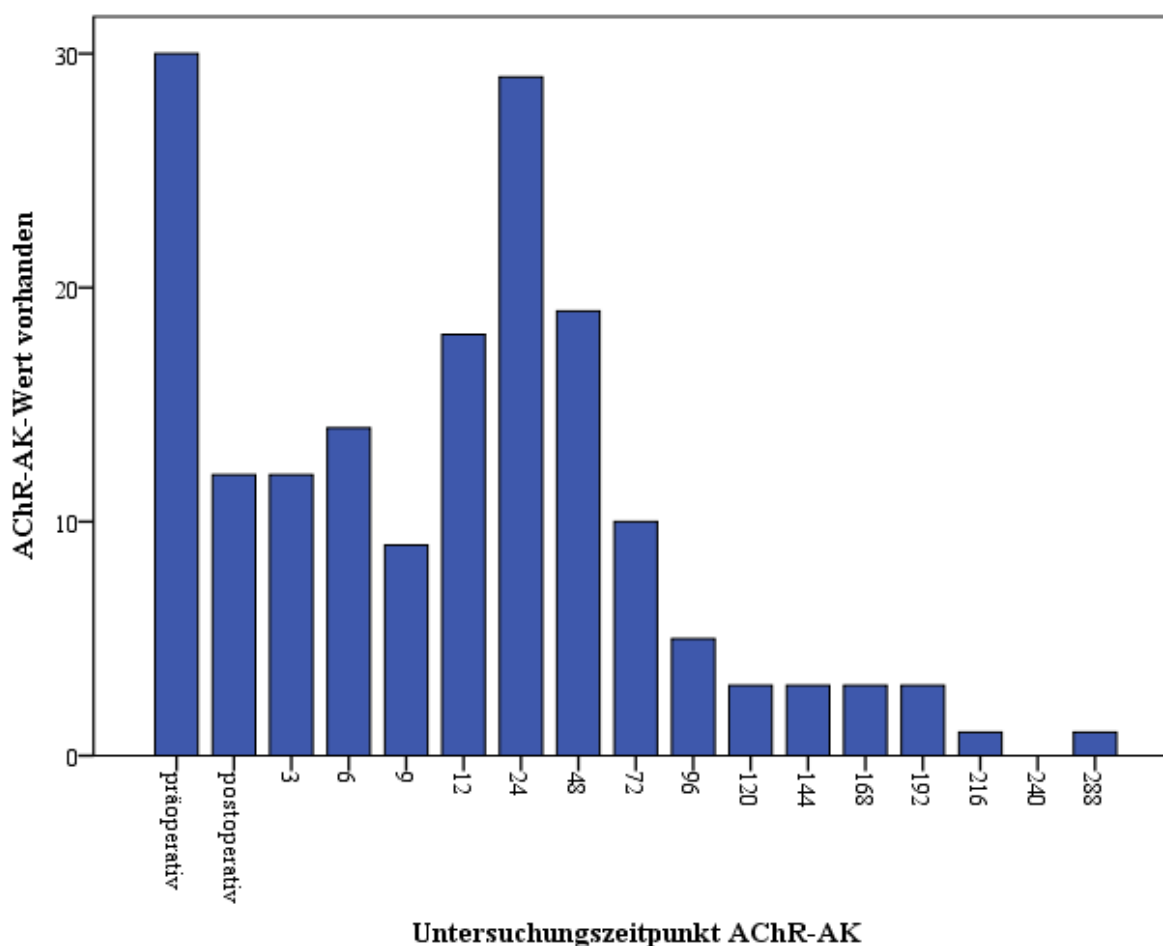


Abbildung 21: Untersuchungszeitpunkt des AChR-AK-Wertes mit Anzahl der vorhandenen Fälle

Für alle folgenden Liniendiagramme gilt die unter 2.3.2 (Abschnitt Besinger- und QMG-Score) beschriebene Vorgehensweise mit der Ausnahme, dass der Verlauf bis 48 Monate postoperativ dargestellt wurde.

Der Titer des AChR-AK des Gesamtkollektivs lag präoperativ im Mittel zunächst bei 43,87 nmol/L, um dann postoperativ auf 15,85 nmol/L zu sinken. Nach drei Monaten kam es zu einem erneuten Anstieg bis 43,62 nmol/L. Nach 48 Monaten lag der Titer schließlich bei 10,14 nmol/L.

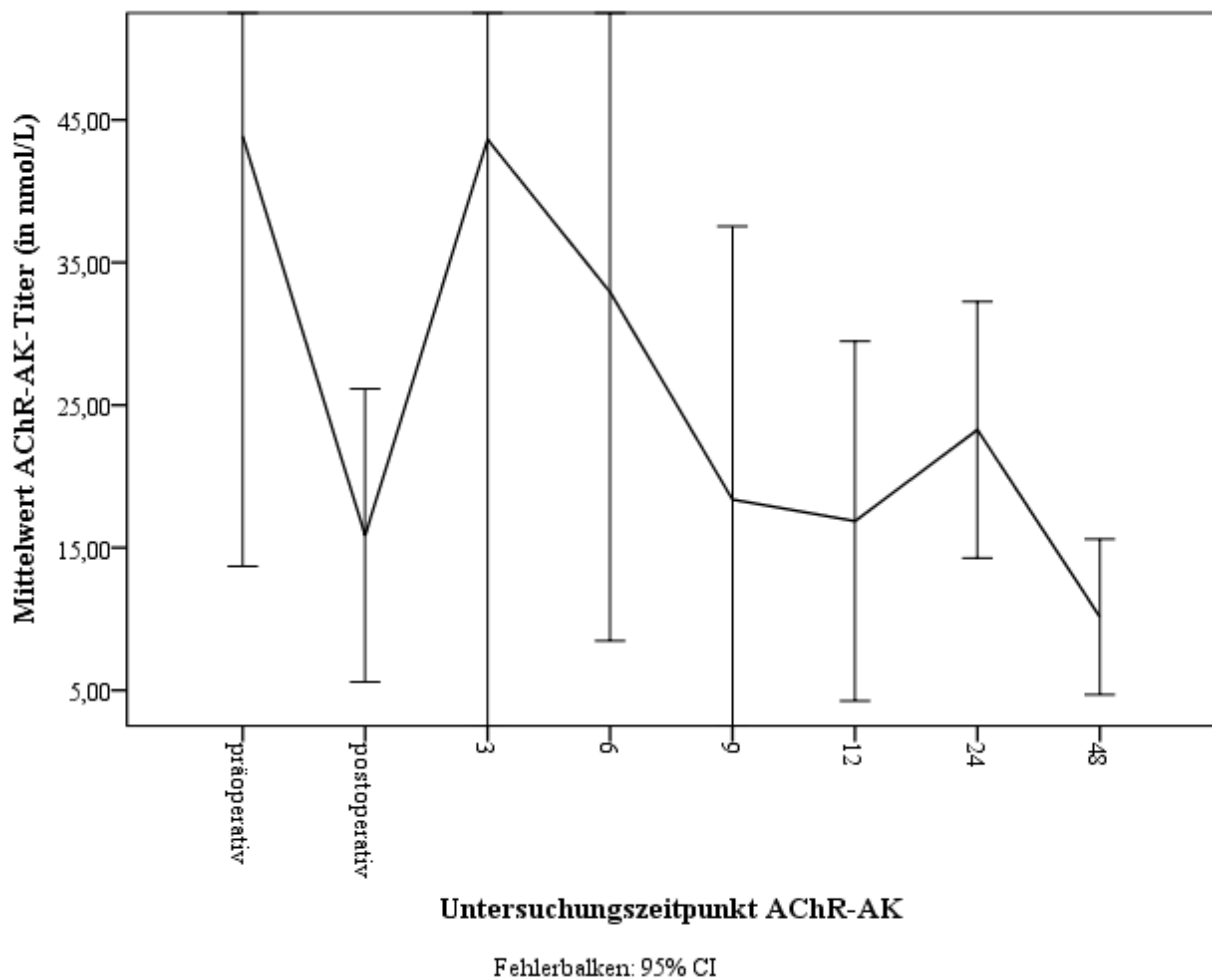


Abbildung 22: Verlauf des AChR-AK des Kollektivs (81 Patienten)

Durch die univariate Varianzanalyse konnte ein grenzwertig signifikanter Unterschied zwischen den präoperativ erhobenen Werten und denen nach zwölf ($p=0,102$) und nach 48 Monaten ($p=0,051$) festgestellt werden. Außerdem war der Abfall zwischen drei und 48 Monaten nach der OP grenzwertig signifikant ($p=0,092$).

Mithilfe der linearen Regression (vgl. Abb.23) konnte eine Abnahme mit einem Steigungskoeffizienten von $-0,196$ des mittleren AchR-AK-Titers dargestellt werden. Das korrigierte Bestimmtheitsmaß R^2 lag bei $0,014$.

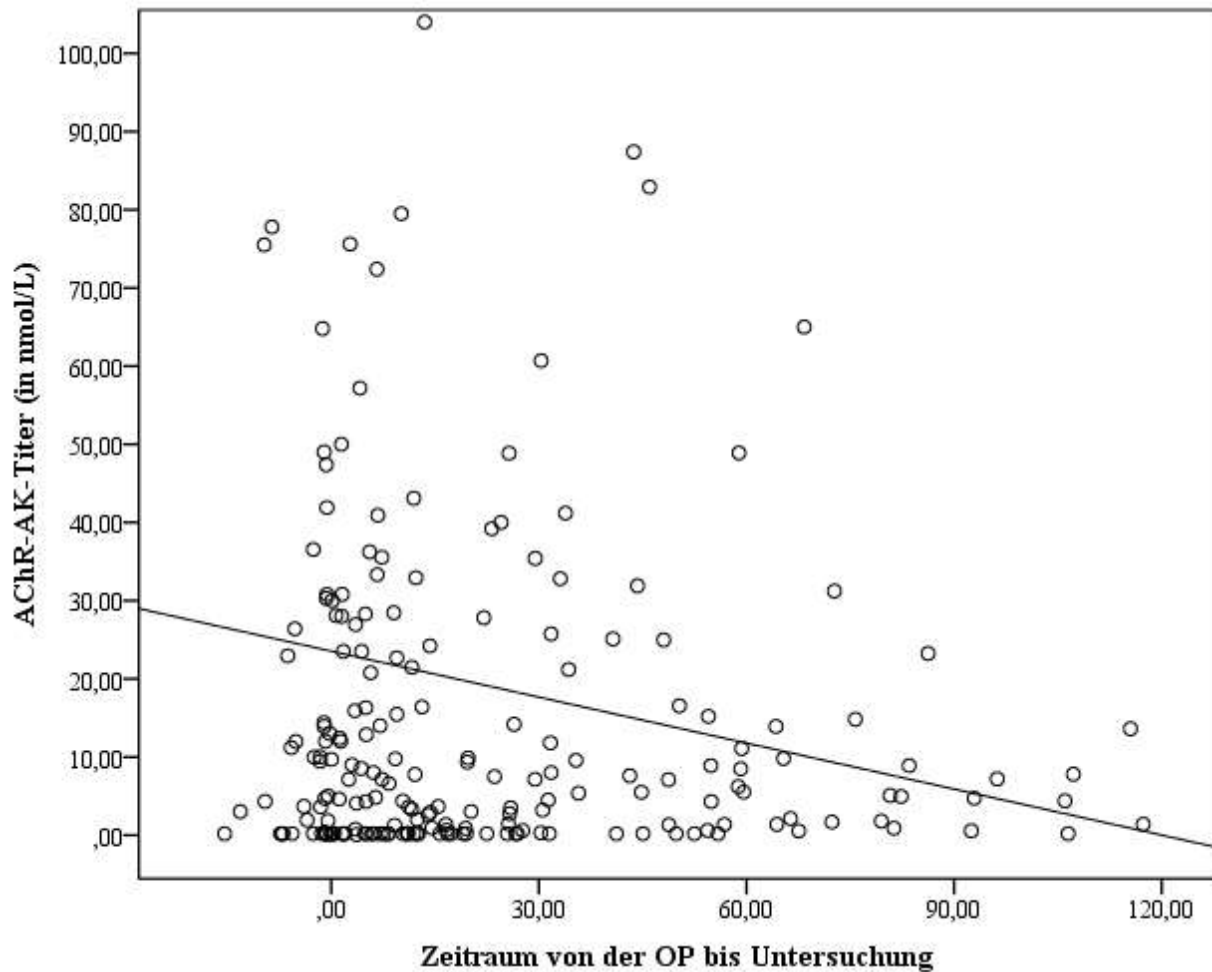


Abbildung 23: Streudiagramm des AchR-AK in Abhängigkeit des Untersuchungszeitpunktes

Der Verlauf des AChR-AK wird in Abbildung 24 gruppiert nach Geschlecht dargestellt. Der präoperative Titer der Frauen war um 36,77 nmol/L höher als der der Männer ($p=0,250$), postoperativ lag er um 2,25 nmol/L unter deren Wert ($p=0,954$). Nach drei Monaten erreichten die Frauen erneut einen um 20,37 höheren Mittelwert als die Männer ($p=0,717$). Neun Monate nach der OP fiel der Titer der Frauen auf 1,71 nmol/L und hielt sich unter den Werten der Männer ($p=0,075$). Zwölf Monate postoperativ lag die Differenz bei 20,69 nmol/L ($p=0,065$).

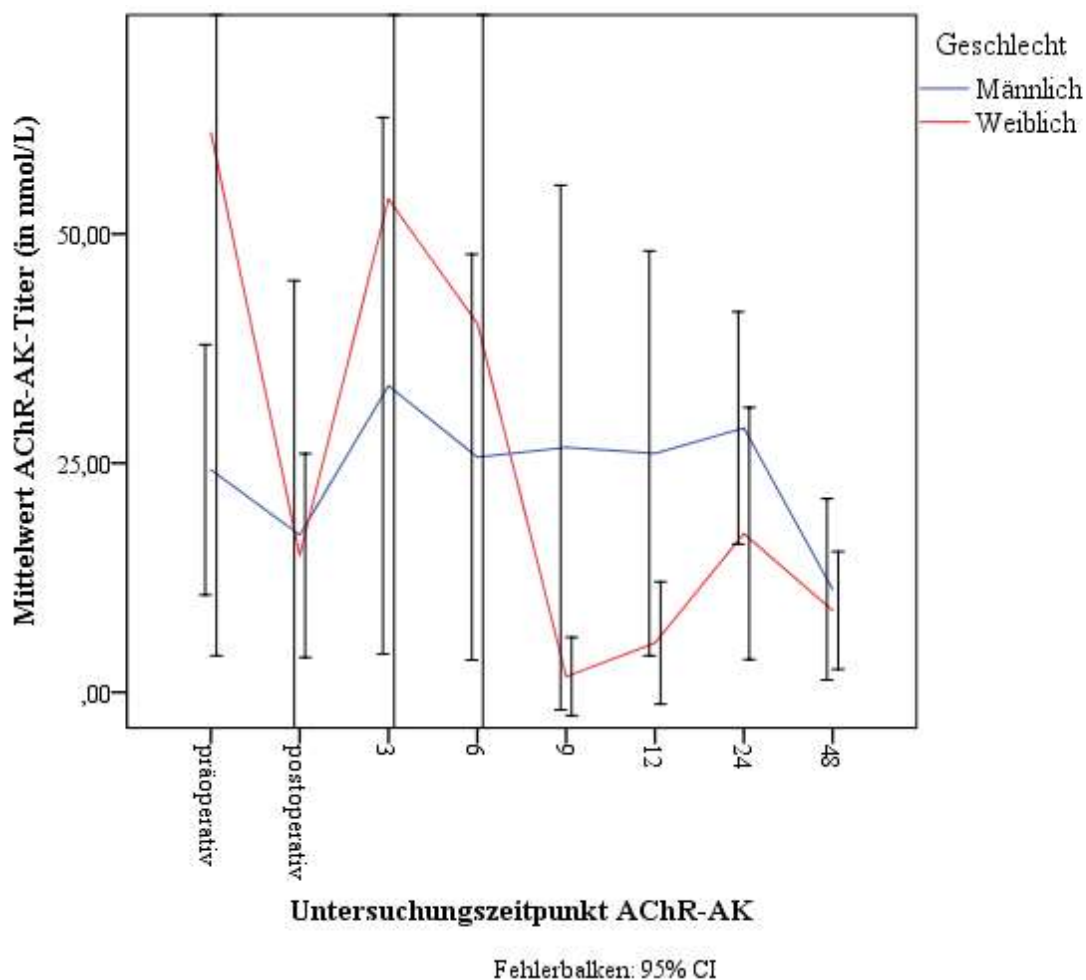


Abbildung 24: Verlauf des AChR-AK-Wertes nach Untersuchungszeitpunkt gruppiert nach Geschlecht

TSH basal

Folgende Tabelle zeigt die vorhandenen Messwerte des TSH basal unter den MG-Patienten. Insgesamt sind wenige Daten erhoben worden, wobei präoperativ mit 15 Fällen (31,9 %) die meisten Werte gemessen wurden.

Tabelle 14: Vorhandener TSH-Wert nach Untersuchungszeitpunkt in Monaten nach OP (dargestellt in Zeilen-%)

		TSH-Wert vorhanden					
		ja		nein		Gesamt	
		N	%	N	%	N	%
Untersuchungszeitpunkt TSH	Präoperativ	15	31,9 %	32	68,1 %	47	100,0 %
	Postoperativ	5	12,5 %	35	87,5 %	40	100,0 %
	3	9	25,7 %	26	74,3 %	35	100,0 %
	6	6	22,2 %	21	77,8 %	27	100,0 %
	9	4	20,0 %	16	80,0 %	20	100,0 %
	12	6	17,1 %	29	82,9 %	35	100,0 %
	24	8	22,2 %	28	77,8 %	36	100,0 %
	48	6	19,4 %	25	80,6 %	31	100,0 %
	72	4	18,2 %	18	81,8 %	22	100,0 %
	96	0	0,0 %	13	100,0 %	13	100,0 %
	120	1	10,0 %	9	90,0 %	10	100,0 %
	144	2	28,6 %	5	71,4 %	7	100,0 %
	168	3	60,0 %	2	40,0 %	5	100,0 %
	192	2	50,0 %	2	50,0 %	4	100,0 %
	216	1	25,0 %	3	75,0 %	4	100,0 %
	240	0	0,0 %	2	100,0 %	2	100,0 %
	288	0	0,0 %	1	100,0 %	1	100,0 %
	Gesamt	129	16,9 %	633	83,1 %	762	100,0 %

Unter den 15 präoperativen Werten lagen sieben (46,7 %) Patienten im Referenzbereich zwischen 0,27 und 4,20 uIU/L. Vier Patienten (26,7 %) lagen unterhalb des Normbereichs. Die übrigen vier (26,7 %) Patienten wiesen Werte bis zu 18,72 uIU/L und damit einen erhöhten TSH-Wert auf. Der Mittelwert des TSH basal lag bei 3,58 uIU/L, wobei die Standardabweichung 5,29 uIU/L betrug.

3.5 Triggert eine Thymomektomie das Auftreten einer Myasthenia gravis?

Im Folgenden soll anhand der Fallzahlen der o.g. Gruppen das Auftreten einer MG bei erfolgter oder nicht erfolgter Thymomektomie beschrieben werden.

3.5.1 Patienten mit Thymomektomie

Für diese Fragestellung wurden Gruppe 2 mit 10 Patienten (Diagnose MG nach Thymomektomie) und Gruppe 4 mit 49 Patienten (Thymomektomie ohne MG) herangezogen. Die 59 Patienten (40,9 % von 144) wiesen vor der Thymomektomie keine klinischen oder serologischen Anzeichen einer MG auf. Zehn Patienten (16,9 %) zeigten nach der Operation myasthene Symptome. Diese traten im Mittel 42,7 Monate nach der Thymomektomie auf. Die Standardabweichung betrug 62,7, das Minimum lag bei 0,3 und das Maximum bei 192,6 Monaten. Fünf Patienten (50 %) entwickelten die MG im ersten postoperativen Jahr.

Mögliche Ursachen oder Einflussfaktoren für die Entwicklung einer postoperativen Myasthenia gravis sind in Tabelle 15 (s. S. 53) dargestellt. Besonders auffällig ist die R-Klassifikation. Obwohl vier der sieben Patienten R0-reseziert wurden, entwickelten diese im Verlauf eine Myasthenie ($p=0,001$). Außerdem wurde gezeigt, dass acht Patienten unter einem B2- oder B3-Thymom litten ($p=0,777$). Auch eine alleinige Operation könnte ein Risiko darstellen ($p=0,073$). Ein höheres Masaoka-Stadium scheint ebenso ein Triggerfaktor der MG zu sein ($p=0,226$).

Tabelle 15: Mögliche Determinanten der Entwicklung einer postoperativen MG (dargestellt in Tabellen-%)

		N	%
WHO-Klassifikation	Typ A	0	0,0 %
	Typ AB	1	11,1 %
	Typ B1	0	0,0 %
	Typ B2	5	55,6 %
	Typ B3	3	33,3 %
	Typ C	0	0,0 %
Stadium nach Masaoka	1	0	0,0 %
	2	2	25,0 %
	3	1	12,5 %
	4A	4	50,0 %
	4B	1	12,5 %
Lokaler R-Klassifikation	R0	4	57,1 %
	R1	1	14,3 %
	R2	2	28,6 %
Primärtherapie Kombinationen	OP+R+S	1	10,0 %
	OP+R	1	10,0 %
	OP+S	2	20,0 %
	OP	5	50,0 %
	Keine OP	1	10,0 %
	Gesamt	10	100,0 %

3.5.2 Patienten ohne Thymomektomie

Insgesamt wurde bei 18 Patienten (12,5 %) der Gruppen 4 und 5 keine Operation durchgeführt. Davon zeigten lediglich vier Patienten (22,2 %) Symptome der Myasthenia gravis. Die restlichen 14 Patienten (77,8 %) waren beschwerdefrei.

3.6 Andere Paraneoplasien

Neben der Myasthenia gravis wurden weitere Paraneoplasien diagnostiziert. Diese sollen im Folgenden kurz erläutert werden.

3.6.1 Epidemiologie und Erkrankungen

Von den insgesamt 144 Patienten zeigten 15 (11,1 %) eine andere paraneoplastische Erkrankung als Myasthenia gravis. Diese sind in Tabelle 16 aufgezeigt. Am häufigsten wurde mit zehn Fällen (66,7 %) das Good-Syndrom diagnostiziert. Insgesamt neun (56,3 %) Patienten litten zusätzlich an einer MG.

Tabelle 16: Übersicht der paraneoplastischen Syndrome (dargestellt in Tabellen-%)

		N	%
Paraneoplastische Syndrome	Good-Syndrom	10	66,7 %
	Vitiligo	1	6,7 %
	Alopezia diffusa	1	6,7 %
	Systemischer Lupus erythematodes	1	6,7 %
	Bullöses Pemphigoid	1	6,7 %
	Nephrotisches Syndrom	1	6,7 %
	Gesamt	15	100,0 %

3.6.2 Zeitpunkt des Auftretens

In neun Fällen (56,3 %) war das Datum der Diagnose bekannt. Im Mittel dauerte es 4,0 Jahre, bis die Diagnose eines paraneoplastischen Syndroms nach der Tumordiagnose gestellt wurde. Dabei lag das Minimum bei -5,9 Jahren, d.h. die Diagnose der Paraneoplasie wurde vor der des Tumors gestellt. Das Maximum lag bei 21,4 Jahren.

3.7 Rezidivhäufigkeiten und Überlebensraten

143 Patienten wurden vom 01.01.1998 bis zum 01.07.2016 beobachtet, in einem Fall war der Beobachtungsbeginn unbekannt. Damit betrug der mittlere Beobachtungszeitraum 6,9 Jahre (Minimum 0,4 Jahre, Maximum 27,9 Jahre). Nach diesem Datum eingetretene Ereignisse (Rezidiv oder Tod) wurden nicht mehr berücksichtigt. Nachfolgend sollen die Rezidivhäufigkeiten, das Überleben und das rezidivfreie Überleben nach Diagnose des Thymoms beschrieben werden.

3.7.1 Rezidivhäufigkeiten

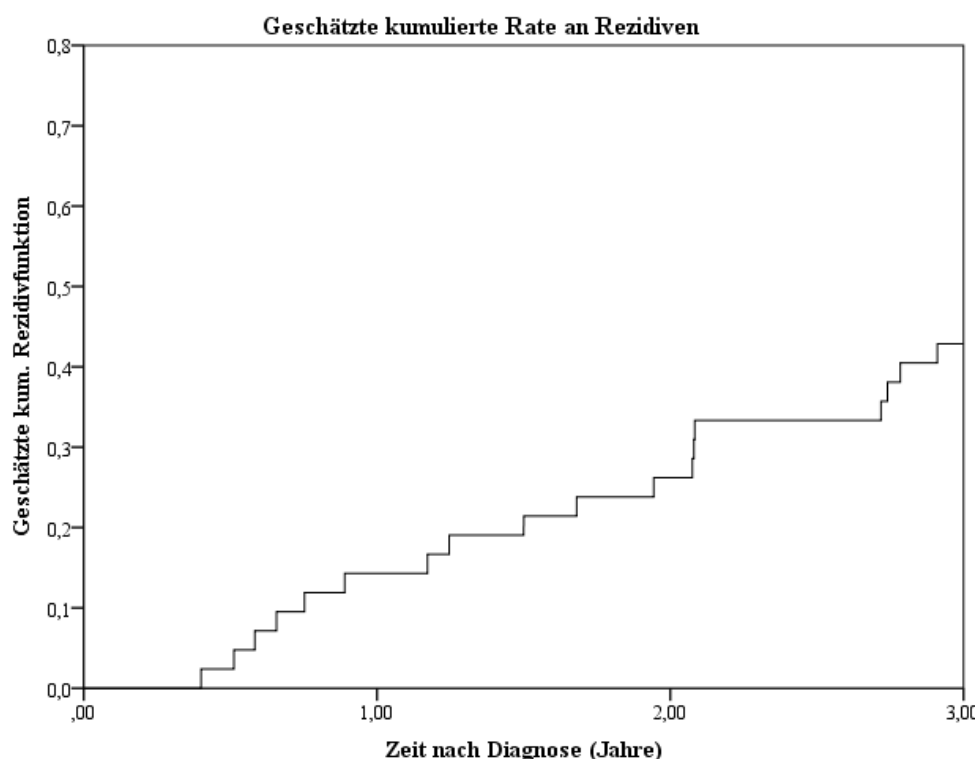


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten eines Rezidivs nach Diagnosestellung

Diese Kaplan-Meier-Kurve (s. Abb. 25) veranschaulicht die kumulative Rate der Rezidive nach Diagnosestellung. In 42 Fällen (29,2 %) war ein Rezidiv bekannt. Davon hatten 33 Patienten (78,6 %) ein Lokal-, drei Patienten (7,1 %) ein Lymphknoten- und fünf Fälle (11,9 %) ein Fernmetastasenrezidiv. Im Mittel dauerte es 5,7 Jahre bis es nach der Diagnose zu einem erneuten Tumorwachstum kam.

Fünf Jahre nach Diagnosestellung betrug die kumulative Rate 64,3 %. Der Median für das Auftreten eines Rezidivs betrug 3,4 Jahre, der Mittelwert 5,3 Jahre.

Betrachtet man das Auftreten von Rezidiven hinsichtlich des Masaoka-Stadiums, so wird ersichtlich, dass die kumulative Rezidivrate der Stadien 3, 4A und 4B am höchsten war (s. Abb.26).

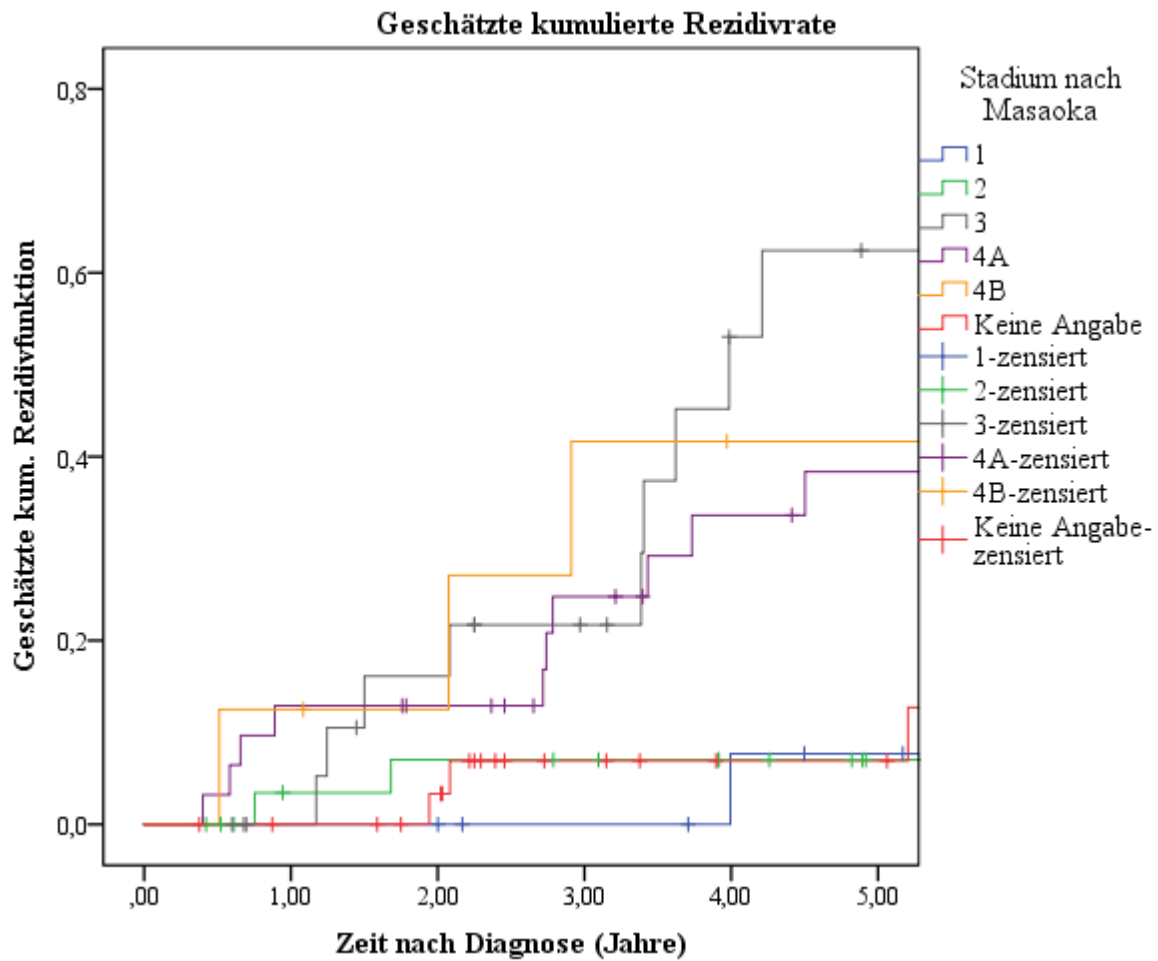


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten eines Rezidivs gruppiert nach Masaoka

3.7.2 Überleben

Zum Ende des Beobachtungszeitraums (01.07.2016) verstarben 44 Patienten (30,6 %) mit im Mittel 65,2 Lebensjahren (Minimum 31,0, Maximum 91,0). Nach der Kaplan-Meier-Methode berechnet beträgt die kumulative 5-Jahres-Überlebens-Rate (5-JÜR) 77,5 % und die kumulative 10-Jahres-Überlebens-Rate (10-JÜR) 65,5 %. Das mediane Überleben lag bei 18,8 Jahren (vgl. Abb.27).

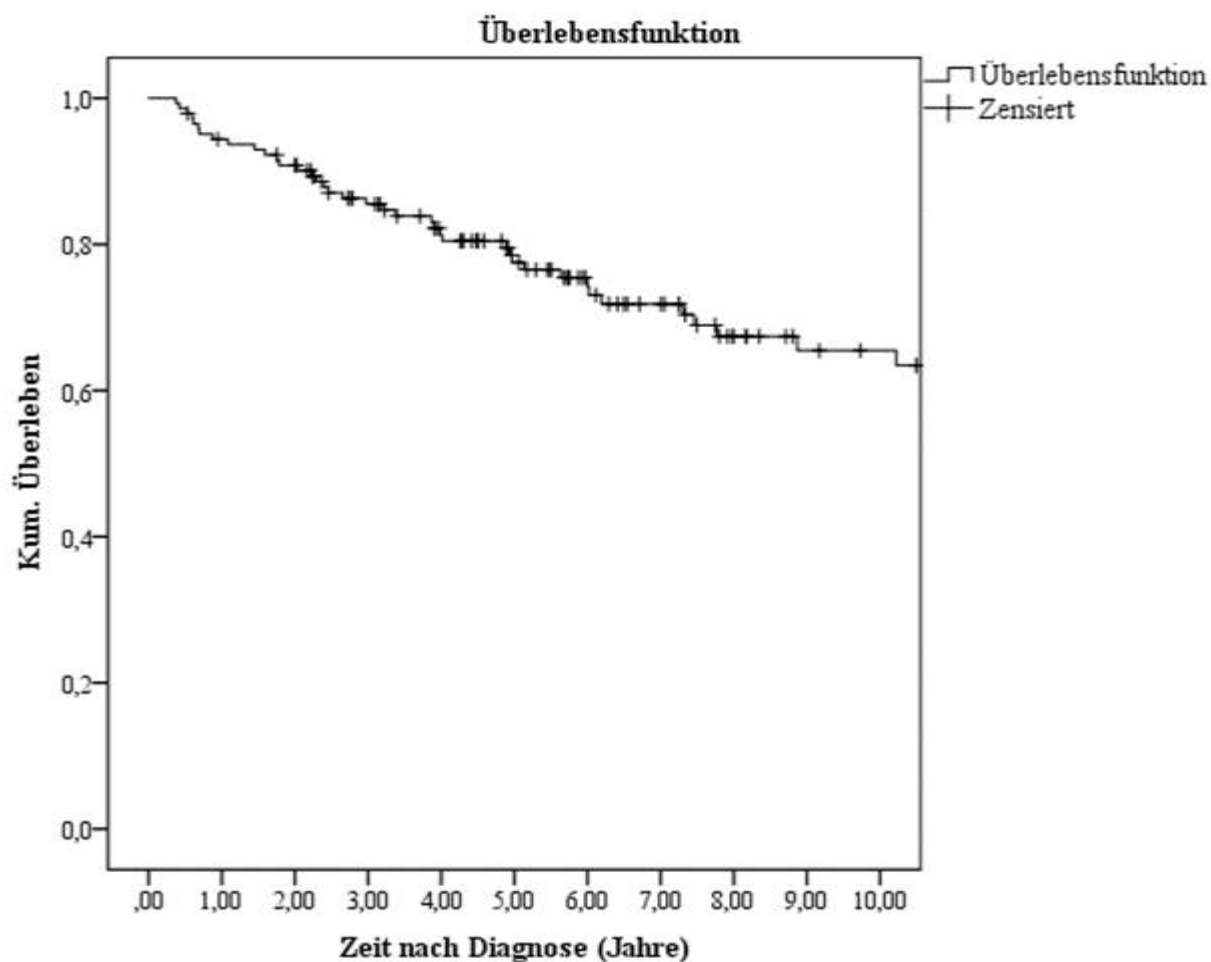


Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben des Kollektivs (144 Patienten)

Folgende Kurve zeigt das kumulative Überleben getrennt nach dem Geschlecht. Für die Frauen ergab sich eine kumulative 5-JÜR von 79,3 % und die 10-JÜR betrug 71,9 %. Das mediane Überleben konnte nicht berechnet werden, da der Kaplan-Meier-Schätzer im gesamten Beobachtungszeitraum über 50 % lag. Bei den Männern zeigten sich eine kumulative 5-JÜR von 75,8 %, eine 10-JÜR von 59,6 % und ein medianes Überleben von 13,4 Jahren.

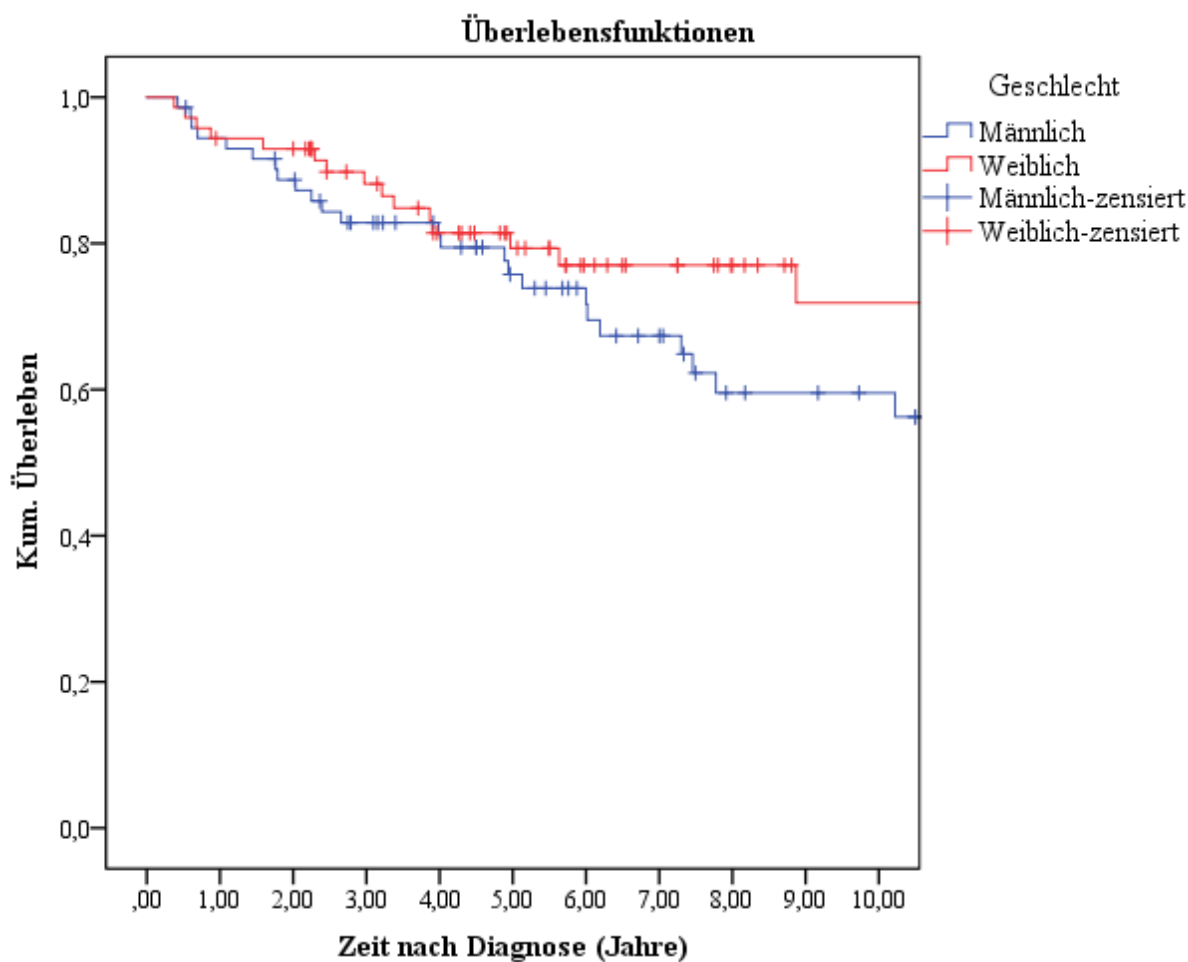


Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtkollektivs (144 Patienten) getrennt nach Geschlecht

Bei der Analyse der Altersklassen zeigt sich erwartungsgemäß, dass die Kurve der über 70-Jährigen sehr steil, die der 30-49-Jährigen hingegen sehr flach verläuft (s. Abb.29).

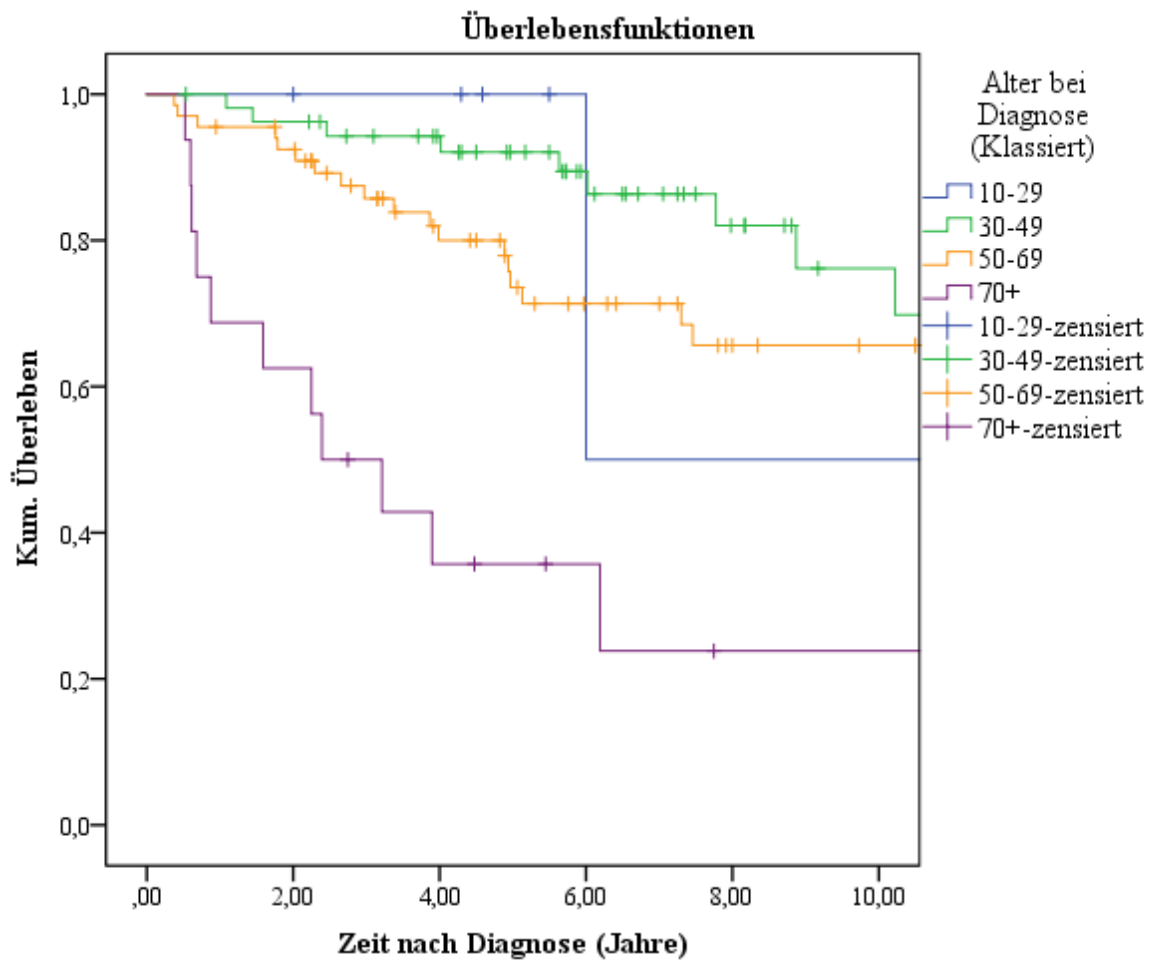


Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurve mit dem Faktor Altersklassen

Des Weiteren wurde das Überleben für Patienten mit und ohne Myasthenia gravis geschätzt. Patienten mit Myasthenia gravis zeigten eine kumulative 5-JÜR von 92,0 % und ein medianes Überleben von 27,9 Jahren. Bei den Patienten ohne MG betrug die 5-JÜR dagegen nur 58,5 % und das mediane Überleben lag bei 7,3 Jahren.

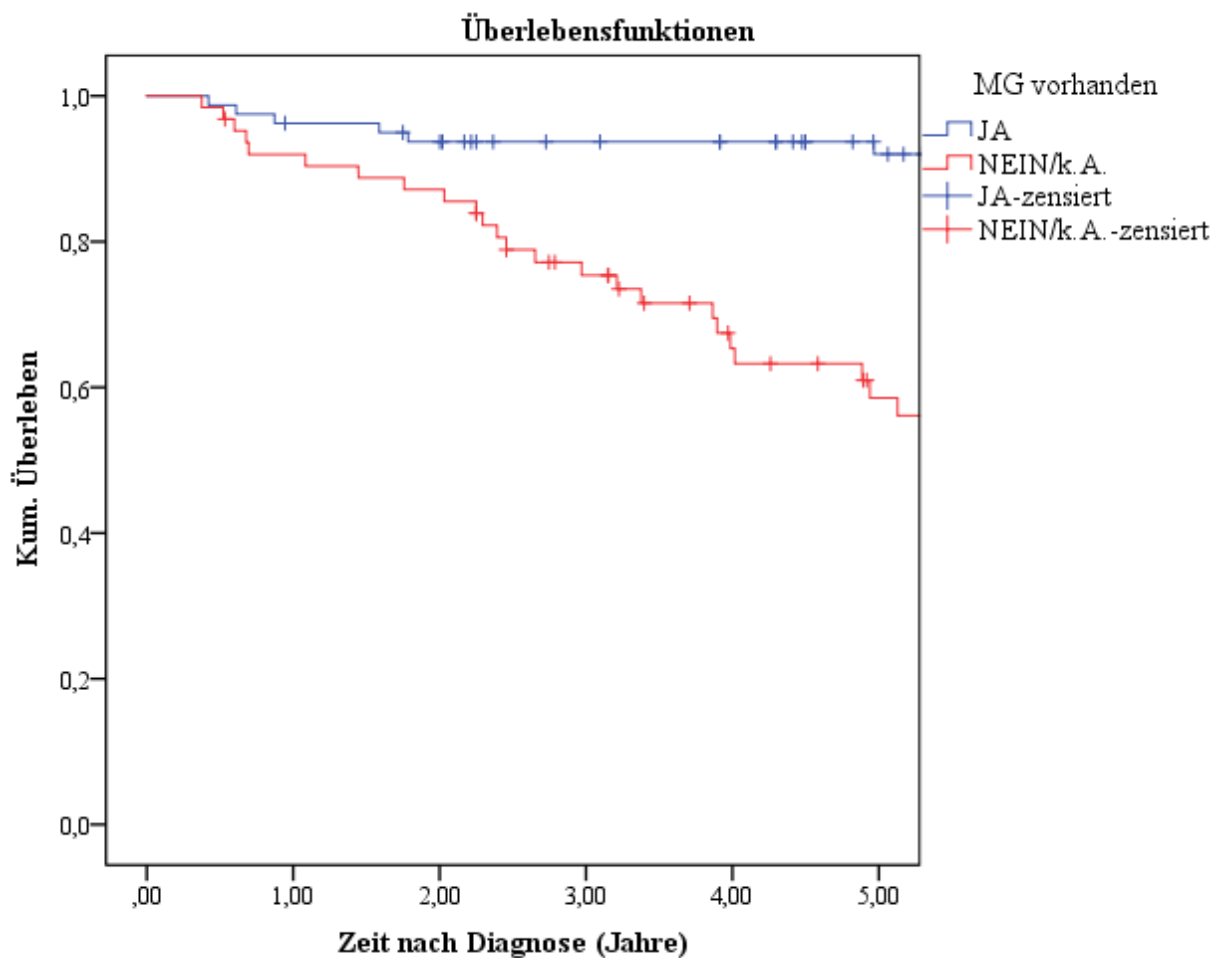


Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben der Patienten mit und ohne MG

3.7.3 Rezidivfreies Überleben

Hinsichtlich des Überlebens ohne Rezidiv ergab sich ein medianes Überleben von 7,8 Jahren. Die kumulative 5-JÜR ergab 60,9 % und die 10-JÜR lag bei 45,4 %. Dies ist in Abbildung 31 veranschaulicht.

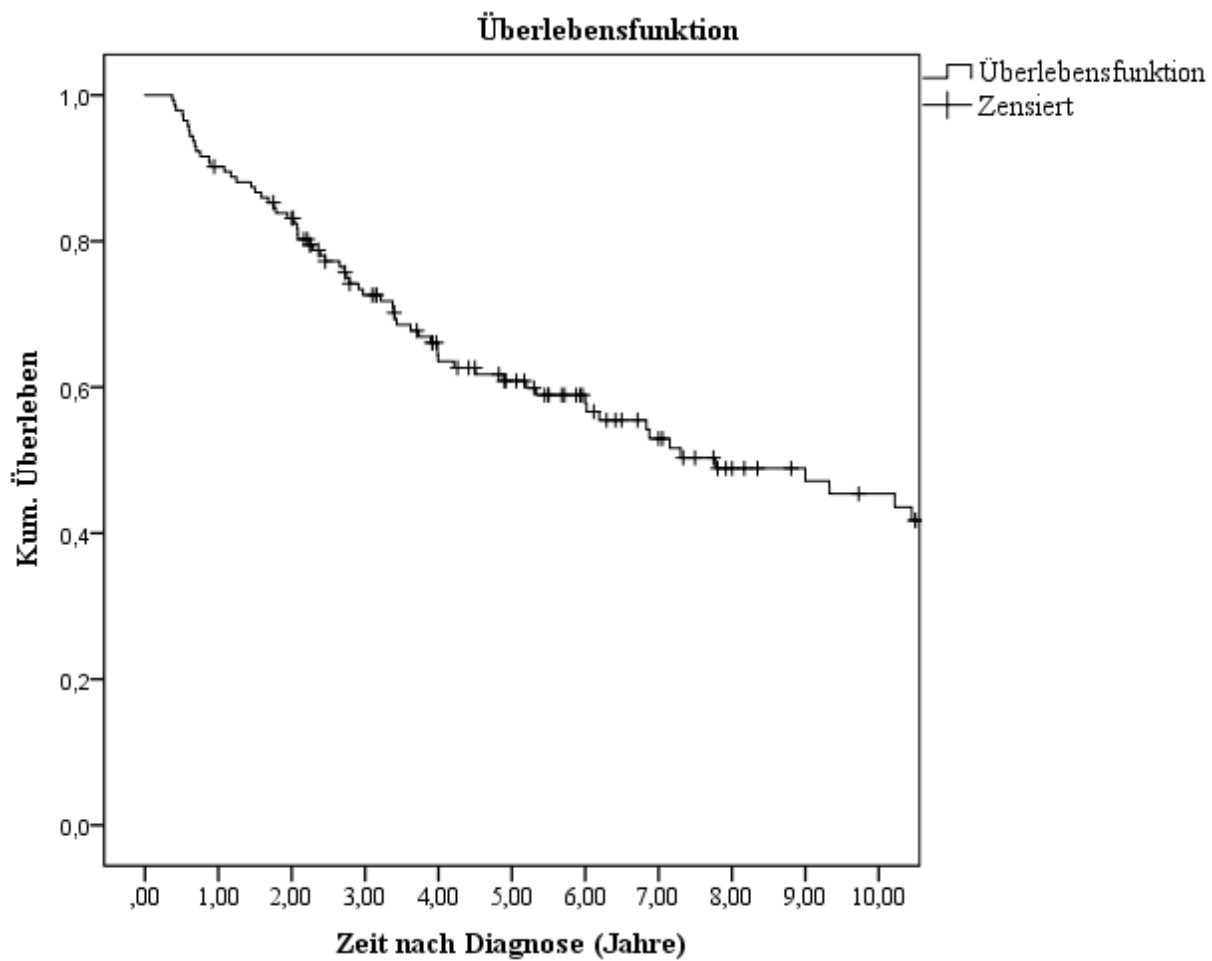


Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurve zum rezidivfreien Überleben des Gesamtkollektivs (144 Patienten)

4 Diskussion

Die Ergebnisse der Studie sollen nun zusammengefasst und im Hinblick auf die Frage nach der Beeinflussung der paraneoplastischen Myasthenia gravis durch eine Thymomerkkrankung erläutert und den Ergebnissen anderer Studien gegenübergestellt werden. Außerdem wird auf die Limitationen und Vorteile der Untersuchung eingegangen und ein kurzer Ausblick gegeben.

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Diagnose Myasthenia gravis wurde bei 81 (56,3 %) der 144 Thymom-Patienten zwischen 1998 und 2016 gestellt. Vergleicht man den Zeitpunkt der Diagnosestellung der MG mit dem der Thymomektomie, so war die MG bei 85,7 % der Patienten bereits vor der Operation bekannt. In 14,3 % der Fälle trat diese erst im Rahmen der Nachsorge des Thymoms auf.

Bei der Analyse der operierten MG-Patienten zeigte sich klinisch zunächst ein Anstieg des Besinger- und des QMG-Scores, darauf folgte ein Abfall neun Monate nach der OP. Insgesamt wies das Kollektiv am Ende des Beobachtungszeitraums niedrigere klinische Parameter auf als präoperativ. Es zeigten sich deutliche Unterschiede der Verläufe hinsichtlich des Geschlechts und der Gruppierung nach WHO. Als ungünstige Prognosefaktoren ergaben sich Trends für ein niedriges Alter bei der Diagnosestellung, die Einteilung nach WHO (B3) und Masaoka (4A/B), die Formen der Primärtherapie (adjuvante Radiatio), für die R-Klassifikation (R0) und für eine präoperative Immunglobulin-Gabe. Die serologischen Daten verhielten sich ähnlich. Postoperativ kam es zu einem deutlichen Titeranstieg des AChR-AK und auch hier gab es Unterschiede hinsichtlich des Geschlechts.

Von den präoperativ klinisch und serologisch unauffälligen Patienten entwickelten 16,9 % im Verlauf eine myasthene Symptomatik. Auch hier wurden mögliche Triggerfaktoren erhoben.

4.2 Diskussion der Methoden

Im Folgenden soll beschrieben werden, welche Faktoren und Probleme die Studie limitierten und welche Vorteile hervorzuheben sind. Dafür wurden das Patientengut, die Datenerfassung und -analyse und die erfassten Variablen herangezogen.

4.2.1 Patientengut

Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung war die Anzahl der Fälle begrenzt, obwohl Regensburg als Zentrum für Thymome und Myasthenia gravis bekannt ist. Die vergleichsweise kleine Stichprobe ist demnach auf die Inzidenz der Erkrankung zurückzuführen. Andere Untersuchungen wiesen mit 38 und 40 Thymom-Patienten mit MG deutlich geringere Fallzahlen auf (37, 38). Eine weitere Schwierigkeit ergab sich aus der Konzeption einer retrospektiven Studie. Dadurch waren die Daten schwierig zu erfassen und uneinheitlich. Außerdem konnte nicht ausgeschlossen werden, dass Daten, die durch Fragebögen oder klinische Tests erhoben wurden, durch den Untersucher beeinflusst wurden. Für die Ermittlung prognostischer Faktoren hingegen wurde auch in anderen Untersuchungen hauptsächlich ein retrospektives Studiendesign verwendet (39, 40).

4.2.2 Datenerfassung

Die Beschaffung der Krankenakten war aufgrund der großen Zeitspanne, in der Patienten beobachtet wurden, aufwendig. Einige Akten waren schon ausgelagert und archiviert und dadurch nicht einsehbar. Die vorhandenen Akten waren in mancher Hinsicht unvollständig oder schlecht lesbar. Hinzu kam, dass manche Patienten nur im Rahmen einer Kurzvorstellung oder Zweitmeinung im Bezirksklinikum aufgenommen wurden und somit nur Teile der Krankengeschichte einzusehen waren. Die Arztbriefe waren außerdem nicht standardisiert verfasst bzw. enthielten unterschiedliche Informationen. Darüber hinaus war eine zeitliche Reihenfolge der Krankengeschichte oft schwer rekonstruierbar.

4.2.3 Datenanalyse

Für die statistische Analyse konnte keine Gruppe von Patienten ohne Operation zusammengefasst werden. Dies lag v.a. daran, dass die Thymomektomie als Standardtherapie bei an Thymomen und an Myasthenia gravis Erkrankten angewandt wird. Dadurch war ein Vergleich von nicht-operierten mit operierten Fällen nicht möglich.

4.2.4 Erfasste Variablen

Einige Daten waren für die Auswertung unerheblich (genauere Merkmale des Tumors, Entwicklung der Tumorerkrankung). Für zukünftige Untersuchungen oder eine bundesweite Datenerhebung müsste die Variablenliste gekürzt und vereinfacht werden. Im Vergleich mit anderen Studien

zeigte sich, dass zur Beurteilung der Myasthenie unterschiedliche Scores und Parameter erhoben wurden. U.a. wurden Kriterien der MGFA angewandt, die dann nur schwer mit dem Besinger- und QMG-Score verglichen werden konnten (34). Hinsichtlich der Histologie und Therapie der Thymome wurden meist ähnliche Daten erhoben, v.a. die Klassifikation der WHO und das Stadium nach Masaoka fanden sich in anderen Untersuchungen wieder (41). Die MGFA hatte 1997 bereits versucht, durch Empfehlungen zur Durchführung von Studien über Myasthenia gravis die Erhebung der Daten zu vereinfachen. Dabei wurde festgestellt, dass die bis dahin verwendete Klassifikation in fünf Subgruppen subjektiv und nicht unmittelbar für die Beurteilung des Outcomes geeignet wäre. Stattdessen wurde der QMG-Score als Erweiterung des Besinger-Scores empfohlen (42). Dieser kam in einigen retrospektiven Studien schließlich zur Anwendung (43).

4.3 Diskussion der Ergebnisse

4.3.1 Allgemeine Beschreibung des Patientenguts und der MG

Meist erkrankten Patienten in der fünften Lebensdekade an einem Thymom. Das durchschnittliche Alter des Kollektivs (52,3 Jahre) entspricht diesen Angaben (1). Zudem zeigte sich keine Geschlechtspräferenz der Tumoren ($m : w = 73 : 71$). Dies wurde auch in anderen Studien geschildert (44). Das B2-Thymom wurde mit 38,9 % am häufigsten diagnostiziert. Damit lag der Anteil etwas über der angegebenen Zahl der International Thymic Malignancy Interest Group (ITMIG), welche diesen auf etwa 20-36 % schätzt (45). Eine weitere Studie von 2016 zu prognostischen Faktoren der Thymome zeigte, dass das B2-Thymom am häufigsten vertreten war. Außerdem befanden sich die meisten dieser Thymome im Stadium 2 nach Masaoka (38). Der Anteil in unserer Studie belief sich auf 22,2 % und machte damit ebenso die größte Gruppe aus. Außerdem gingen Typ A und AB Thymome eher mit einem niedrigen Masaoka-Stadium einher, B-Thymome dagegen mit einem Höheren. Zu demselben Ergebnis kam Enrico Ruffini in seiner Studie von 2011 (46).

86,8 % der Patienten wurden primär thymomektomiert. Der häufigste gewählte Zugang war die Sternotomie (55,2 %). In einer Studie der Urmia University of Medical Sciences von 2015 wurde die Sternotomie als Operationsmethode gewählt, da diese gute Ergebnisse bei Myasthenie-Patienten erbrachte (34). 26,4 % der Patienten wurden zusätzlich einer neoadjuvanten Systemtherapie unterzogen. 81,6 % der Fälle erhielten Somatostatin als Vorbehandlung. Diese Therapie wurde an der Universität Regensburg mit 17 Patienten evaluiert und zeigte eine Größenreduktion bis zu 51% der Tumoren in den ersten zwölf Wochen (47). Dies erklärt den hohen Anteil dieser Therapieform.

Bezüglich der Daten zur MG fiel auf, dass v.a. B2-Thymome (23,6 %) mit der paraneoplastischen Erkrankung assoziiert waren. Auch unter den B3-Tumoren fanden sich einige Patienten mit MG (13,2 %). Dies konnte in anderen Studien gezeigt werden und wurde mit der Differenzierung und der Zahl an unreifen T-Zellen in Verbindung gebracht (48, 49). 86,4 % der Myasthenie Patienten wiesen einen erhöhten AChR-AK-Titer auf. Dieser kann mit der Schwere der Erkrankung korrelieren und gilt häufig als prognostischer Faktor (37, 41, 50)¹¹. 39,5 % der Fälle zeigten außerdem einen erhöhten Anti-Titin-Titer. Dieser hat einen hohen positiven prädikativen Wert für das Vorliegen eines Thymoms unter den jüngeren Patienten. Unter den älteren Patienten dagegen hat er keine Bedeutung (51).

4.3.2 Verschlechtert sich die MG durch eine Thymomektomie?

Klinischer Verlauf

Der klinische Nutzen der Thymomektomie bei Patienten mit Myasthenia gravis konnte durch eine internationale Studie 2016 (MGTX-Studie) gezeigt werden (52). Es konnte festgestellt werden, dass Patienten ohne Thymom eine klinische Verbesserung und eine stabile Remission zeigten (53). Zudem gibt es Untersuchungen, die den neurologischen Outcome bei Patienten mit Thymomen und ohne Tumor verglichen (54). 2007 wurde im Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery eine Studie veröffentlicht, die zeigte, dass es keinen signifikanten Unterschied zwischen Thymom-Patienten und nur Myasthenia gravis Fällen gäbe (55). Ähnliche Ergebnisse zeigte eine Untersuchung zur Roboter-assistierten Thymomektomie. Auch hier wurden 2017 Thymom- und Nicht-Thymom-Patienten gegenübergestellt und für beide Gruppen ein guter neurologischer Outcome publiziert (56). Eine Studie von 2013 hatte ebenfalls die klinische Situation der MG nach Thymomektomie untersucht, allerdings wurden hier direkt postoperativ Prednisolon und Pyridostigmin verabreicht. Der Outcome wurde mittels MGFA-Klassifikation beurteilt. Diese spricht von *complete stable remission*, *pharmacological remission* und *minimal manifestation*. Der Beobachtungszeitraum hatte mit 86,9 Monaten nahezu denselben Umfang wie unsere Untersuchung und ergab einen Langzeit-Benefit für die Patienten (34).

¹¹ Siehe Serologischer Verlauf in 4.3.2

Die Auswertung der vorliegenden klinischen Parameter dagegen erbrachte zwar zunächst einen postoperativen Abfall des QMG-Scores, doch stieg dieser bis drei Monate nach der Operation wieder an. Der folgende Abfall des Scores könnte eine Folge der daraufhin eingeleiteten Therapie gegen die myasthenen Symptome sein. Zu ähnlichen Ergebnissen kam 1994 Finn E. Somnier. Er konnte zeigen, dass das Entfernen der Thymome kurz nach der Operation zu rapiden Exazerbationen führte und es keinerlei Benefit für die Patienten gab. Trotzdem konnte der präoperative Zustand durch eine adäquate Therapie letztlich wieder hergestellt werden (33). Für den klinischen Alltag würde das eine engmaschige Überwachung der Patienten bedeuten, damit eventuelle Verschlechterungen der MG rechtzeitig durch eine gute Medikation abgefangen werden könnten. A. Loach schlug zudem vor, die präoperative Medikation nach der Thymomektomie direkt wieder aufzunehmen, da sonst myasthene Krisen drohen würden (57).

Durch die Auswertung des QMG-Scores getrennt nach dem Geschlecht konnten zwar keine signifikanten Unterschiede festgehalten werden, doch zeigte der Trend im Mittel schlechtere Werte für das männliche Geschlecht. Derartige Ergebnisse konnten auch schon in anderen Studien veröffentlicht werden (58). Jedoch beschrieb Frank Detterbeck in einem systematischen Review, dass das Geschlecht nicht als prognostischer Faktor anzusehen wäre (59). Anhand der Analyse des Scores konnte außerdem gezeigt werden, dass der Gesamtverlauf hauptsächlich durch die B2- und B3-Thymome bestimmt wurde. Da diese auch den größten Anteil an allen Subtypen aufwiesen und am häufigsten mit Myasthenia gravis assoziiert waren, erklärte sich dieses Ergebnis.

Vergleicht man nun die Diagramme des QMG- mit denen des Besinger-Scores wird ersichtlich, dass beide Kurven nahezu parallel verliefen, obwohl sich einige Items zur Berechnung unterschieden. Der Besinger-Score unterstützt damit die bereits beschriebenen Ergebnisse. Zusätzlich wurde anhand dieses Messinstruments der Anteil der Patienten dargestellt, die sich postoperativ und in den weiteren Monaten nach der Operation klinisch verbessert hatten. Die Kurve zeigte zunächst einen deutlichen postoperativen Abfall und erst nach drei Monaten nahm der Anteil der Patienten mit gefallenem Besinger-Score zu. Zum Ende des Beobachtungszeitraums hatten sich immerhin knapp 75 % der Fälle klinisch stabilisiert. Um die Ursachen für eine langfristige Verbesserung und mögliche Prognosefaktoren zu eruieren, wurden mehrere Variablen getestet. Es gibt einige Studien,

die Prognosefaktoren der Myasthenia gravis thematisierten. Transsternale Thymomektomie, Thymome und eine hohe präoperative Ossermann-Klassifikation¹² würden die MG klinisch verschlechtern (53). Einen guten Outcome gäbe es dagegen bei weiblichem Geschlecht, niedrigem Erkrankungsfortschritt, Gewicht des Thymoms und der Thymusdrüse und präoperativer Medikation mit einem Acetylcholinesterase-Inhibitor (58). In unseren Analysen konnte zwar kein signifikantes Ergebnis dargestellt werden, doch fand sich ein Trend für das weibliche Geschlecht. Bei vier von fünf Patientinnen wurde eine klinische Verbesserung der myasthenen Symptome verzeichnet.

Bei Betrachtung der histologischen Gruppierung fiel auf, dass es v.a. unter den B2-Thymomen zu Verbesserungen kam (78,3 %), Typ B3 dagegen nahezu ebenso viele Verbesserungen wie Verschlechterungen zeigte. Zudem wiesen Patienten mit adjuvanter Radiatio ein deutlich schlechteres Ergebnis für die MG auf als bei alleiniger OP oder mit Systemtherapie. Für das Thymom dagegen ergab sich in anderen Untersuchungen eine günstige Prognose bei der Durchführung einer adjuvanten Therapie v.a. für das Stadium 3 nach Masaoka (39, 61). Diese Diskrepanz zeigt, dass die Therapie des Thymoms zwar einen Benefit für die Tumorerkrankung darstellt, die Myasthenie sich jedoch unabhängig davon verhalten kann. Um postoperative Komplikationen zu vermeiden, werden Patienten mit Myasthenia gravis vor der Operation oft mit Plasmapherese oder Immunglobulinen behandelt. Beide Methoden stellten in anderen Studien effektive Behandlungsmöglichkeiten dar (62–64). In unserer Untersuchung wurden vier Patienten vor der Thymomektomie mit intravenösen Immunglobulinen behandelt. Nur in einem Fall konnte eine Verbesserung der myasthenen Symptome festgehalten werden. Die restlichen drei wiesen einen höheren postoperativen Besinger-Score als vor der Operation auf. Trotz der geringen Fallzahl war dieses Ergebnis signifikant und sollte in größeren Studien genauer untersucht werden.

Um die klinische Situation der Patienten noch besser einschätzen zu können, wurde der Karnofsky-Index im Zeitverlauf bestimmt. Stephan Gripp beschrieb bereits 1998 die Relevanz des Index als prognostischen Faktor für das Überleben bei Thymomen (39). Unsere Studie zeigte, dass der Index einen ähnlichen Verlauf wie der QMG- und Besinger-Score aufwies. Auch er fiel postoperativ stark ab, um dann nach Therapiebeginn wieder rasant zu steigen. Der Index spiegelte somit hauptsächlich die myasthenen Komplikationen und weniger die der Tumorerkrankung wider. Bezüglich der

¹² Einteilung der Schweregrade der Myasthenia gravis, vergleichbar mit der MGFA-Klassifikation (60).

Exazerbationen fiel auf, dass diese häufig in den ersten drei Monaten nach der Operation auftraten. Postoperative Verschlechterungen der MG wurden bereits vielfach beschrieben (33, 57, 65, 66). Als Risikofaktoren hierfür gelten eine hohe präoperative Pyridostigmin-Dosis, pulmonale Infekte nach der Operation und myasthene Krisen in der Vorgeschichte (67). Ein weiterer Anstieg der Exazerbationen fand sich im ersten und zweiten postoperativen Jahr. Patienten können also nach einer Thymomektomie nicht nur kurzfristig unter Verschlechterungen leiden, ernste Komplikationen und myasthene Krisen können auch noch Jahre nach der Operation auftreten. Die Ursache könnten Versuche sein, die Medikation gegen myasthene Symptome zu reduzieren. Eine stabile Remission zu erreichen, ist demnach bei einer paraneoplastischen wesentlich schwieriger als bei einer nicht-paraneoplastischen MG.

Serologischer Verlauf

Es gibt einige Untersuchungen zur Spezifität der Antikörper und zur Titerentwicklung von Myasthenia gravis Patienten. Es wurde gezeigt, dass der AChR-AK, Anti-Musk und Titin-AK mit der MG assoziiert sind. Von diesen sind hauptsächlich Patienten mit positivem Anti-Musk von einem schlechten Outcome betroffen (68). Unter den Thymomen finden sich AChR-AK und Titin-AK positive Fälle, während Anti-Musk nur äußerst selten nachgewiesen werden kann (50). Es wird immer wieder diskutiert, ob und wie die Klinik der MG mit dem serologischen Verlauf korreliert. Somnier fand neben einer klinischen Exazerbation auch steigende Antikörpertiter nach der OP (33). Andere Veröffentlichungen zeigten keinen Zusammenhang zwischen dem klinischen und dem serologischen Verlauf der MG (69–71).

Unsere Studie beschreibt, dass der Verlauf des AChR-AK eine ähnliche Entwicklung aufwies wie die klinischen Parameter. Auch hier gab es einen postoperativen Abfall, nach drei Monaten allerdings zeigte sich ein erneuter Anstieg des Antikörpers auf den präoperativen Ausgangswert. Dies weist auf einen Zusammenhang mit der Klinik hin. Außerdem wird der Anstieg der serologischen Werte von anderen Autoren beschrieben und mit der Schwere der Erkrankung in Verbindung gebracht (72, 73). Eine Untersuchung in China konnte zeigen, dass alle sieben Thymom-Patienten, die operiert wurden, einen höheren AK-Titer aufwiesen als diejenigen, die nur medikamentös behandelt wurden (74). Auch im Tierversuch konnte festgestellt werden, dass neben den neurologischen Symptomen der AChR-AK-Titer postoperativ stark anstieg. Diese Verschlechterung hielt bis zu 90 Tage an und es ergab sich auch danach keine weitere Veränderung (75). Der Titerabfall

nach drei Monaten in unserer Untersuchung könnte demnach – parallel zu den abnehmenden klinischen Symptomen – auf eine postoperative Medikamentengabe zurückzuführen sein. Ohne Intervention wäre es analog zum Tierversuch vermutlich nicht zu fallenden Antikörpern gekommen. Bei der Darstellung des AChR-AK gruppiert nach dem Geschlecht fiel auf, dass Frauen wesentlich stärkere Schwankungen des Titters aufwiesen als Männer, gleichzeitig aber eine bessere Klinik zeigten. Dies wiederum spricht gegen eine Korrelation des klinischen und serologischen Verlaufs, was u.a. Daniel Drachmann beschrieb (76).

Neben den Antikörpern wurde das TSH basal bestimmt. Dieses war bei vier Patienten (26,7 %) erhöht und in vier Fällen unterhalb des Normbereichs. Myasthenia gravis kann mit Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse assoziiert sein, v.a. mit der Hashimoto-Thyreoiditis (77–79). Eine Studie untersuchte Patienten, die sowohl an einer MG als auch an einer Schilddrüsen-assoziierten Ophthalmopathie litten. Dabei konnte ein möglicher Zusammenhang zu einem TNF- α Polymorphismus hergestellt werden. Klinisch relevant wird dieser Zusammenhang dadurch, dass Patienten sowohl mit MG als auch mit einer Schilddrüsenerkrankung einen mildereren Verlauf der MG aufwiesen (80).

4.3.3 Triggert die Thymomektomie das Auftreten einer MG?

Obwohl eine postoperative Myasthenia gravis selten auftritt, wurden einzelne Fälle in der Literatur beschrieben (81–83). Eine Studie von 2001 zeigte, dass von 44 Patienten ohne präoperative myasthenische Symptome ein Patient eine manifeste MG entwickelte (70). Eine andere Untersuchung spricht von fünf Patienten mit postoperativer MG von 55 Fällen ohne präoperative Symptome (84). Zudem wurde berichtet, dass eine Myasthenie noch Jahre nach der Thymektomie auftreten kann (85). In unserem Fall entwickelten von 59 Patienten zehn eine myasthenische Symptomatik nach der Operation (16,9 %). 14 von 18 Patienten (77,8 %) ohne Thymomektomie dagegen zeigten im Verlauf der Tumorerkrankung auch keine Symptome.

Dies wirft die Frage nach möglichen Triggerfaktoren für die Entwicklung einer MG auf. Dafür wurde in einigen Studien der präoperative AChR-AK herangezogen. Es stellte sich in einem Fall heraus, dass es keinen Zusammenhang zum Auftreten von myasthenischen Symptomen gab. Ein schneller postoperativer Anstieg des Titters könnte sowohl auf eine MG als auch auf ein Rezidiv des Thymoms hinweisen (70). Yoshito Yamada allerdings konnte den präoperativen AChR-AK-

Titer neben den WHO-Subtypen B1, B2 und B3 und einer unvollständigen Resektion des Thymus als Risikofaktor beschreiben (41, 84, 86).

In unserer Studie wurden ebenso mögliche Prognosefaktoren für eine postoperative MG untersucht. Hinsichtlich der WHO-Klassifikation zeigte sich ein ähnliches Ergebnis wie bei Yamada. Auch hier waren das B2- und B3-Thymom am ehesten mit postoperativen myasthenen Symptomen assoziiert. Ein hohes Masaoka-Stadium (v.a. Stadium 4) könnte zur Entwicklung einer MG beitragen. Die lokale R-Klassifikation zeigte dagegen ein völlig anderes Ergebnis als erwartet. Eine R0-Resektion würde demnach häufiger eine MG triggern als R1 oder R2 ($p=0,001$). Dies könnte einerseits der geringen Fallzahl geschuldet sein. Andererseits wurde vermutet, dass unbekannte regulatorische Faktoren des entfernten Thymus die Entstehung einer MG verhindern könnten (86). Ob die Patienten thymomektomiert werden oder eine kombinierte Thymom-Thymomektomie durchgeführt wird, spielt in der Pathogenese vermutlich keine Rolle (40). Als eine weitere Erklärung für das postoperative Auftreten einer MG wurde eine ektope Produktion von Antikörpern angenommen (81). Außerdem könnte die Ausschüttung von Antigen-spezifischen T-Zellen aus dem Tumor in die Blutbahn die Entstehung einer MG fördern (87, 88). Bezüglich der Primärtherapie der Tumoren zeigte sich, dass eine alleinige OP ein Prognosefaktor für die MG sein könnte. 50% der postoperativen MG-Patienten wurden lediglich operiert, während bei Kombinationen mit Radio- oder Systemtherapie deutlich seltener eine postoperative MG auftrat. Letztendlich kann gefolgert werden, dass eine Thymomektomie das Entstehen einer MG zumindest nicht verhindern kann (89). Um postoperative Komplikationen möglichst gering zu halten, sollte daher der AChR-AK-Titer vor der Operation bestimmt und bei inkompletter Resektion eine Radiatio oder Systemtherapie durchgeführt werden (41). Andere Autoren empfehlen ein postoperatives Monitoring aller operierten Thymom-Patienten (90).

4.3.4 Andere Paraneoplasien und deren Eigenschaften

Neben der Myasthenia gravis gibt es weitere Systemerkrankungen, die im Rahmen eines Thymoms auftreten können. Als häufigste Manifestation stellte sich das Good-Syndrom heraus. Zehn Patienten (6,9 %) zeigten diesen erworbenen Immundefekt. In der Literatur wird er ebenso als seltene Paraneoplasie beschrieben (17, 91). Zur Diagnose kann es aufgrund verschiedenster Symptome kommen, da die Patienten allgemein anfälliger für Infektionen sind (92). Dies kann sich z.B. als chronische Diarrhoe bei einer CMV-Infektion äußern (91). Für die Diagnose entscheidend ist eine

Hypogammaglobulinämie. Die Thymomektomie hat vermutlich keinen Einfluss auf den Verlauf der Erkrankung (93).

Ein Patient zeigte in unserer Untersuchung zudem einen systemischen Lupus erythematoses. Mi Jeong Park vermutete, dass es durch die Thymomektomie zu einem Verlust der T-Zell-Funktion käme und dadurch die Entstehung einer Autoimmunerkrankung v.a. bei genetischer Disposition erleichtert würde (94). Die Thymomektomie als Triggerfaktor für diese Erkrankung wird auch von anderen Autoren beschrieben (95, 96). Die Patienten würden demzufolge hauptsächlich durch generalisierte Symptome wie Polyarthralgien und Polyarthritiden auffallen, weniger durch Manifestationen an der Haut (94, 97).

Auch Vitiligo kann als Paraneoplasie auftreten, dies ist in der vorliegenden Untersuchung mit einem Fall zu verzeichnen. In einer Studie von 2015 ist diese Hauterkrankung nach den Schilddrüsenerkrankungen als eine der häufigeren Erkrankungen aufgetreten (98). Es wurde außerdem ein Fall beschrieben, dessen Symptome sich kurz nach dem Beginn der Therapie der MG besserten (99). Auch eine Alopecia areata trat bei einem unserer Patienten auf, allerdings in einer diffusen Verlaufsform. In der Literatur sind solche Fälle selten zu finden (100).

4.3.5 Outcome der Patienten

Da Thymome zu den malignen Tumoren gehören, sind Rezidive möglich. Die Rezidivrate liegt zwischen fünf und 50 % (101). In unserer Studie betrug diese 29,2 % innerhalb des Untersuchungszeitraums. Am häufigsten traten dabei Lokalrezidive auf (73,6 %). Bis zu 80 % der Rezidive werden in der Thoraxhöhle entdeckt (101). Als Risikofaktoren gelten ein hohes Masaoka-Stadium, Typ B-Thymome und eine inkomplette Resektion (101–103). Unsere Berechnungen ergaben, dass Rezidive hauptsächlich bei einem Stadium 3, 4A und 4B auftraten. Zudem zeigten Thymome, die zusätzlich zur Operation mit einer Systemtherapie behandelt wurden, eine auffällig hohe Rezidivrate. Auch eine Radiatio in Kombination mit einer Thymomektomie rief eine höhere Anzahl an Rezidiven hervor. Studien zeigten, dass hauptsächlich die Operation als prognostischer Faktor zu werten sei, bei Radio- und Chemotherapie gebe es demnach keinen Zusammenhang (103). Die hohen Rezidivraten bei multimodalen Therapien könnten dadurch erklärt werden, dass die Patienten ein höheres Stadium nach Masaoka aufwiesen und dementsprechend neoadjuvant oder adjuvant behandelt werden mussten. Bei Auftreten eines Rezidivs wird eine erneute Resektion des Tumors empfohlen (102).

Hinsichtlich des Überlebens konnte eine kumulierte 5-Jahresüberlebensrate von 77,5 % und ein medianes Überleben von 18,8 Jahren festgestellt werden. In der Literatur wird beschrieben, dass das Überleben der Patienten mit MG und Thymom signifikant schlechter sei als das der Patienten ohne Thymom (104). Die Risikofaktoren für ein Rezidiv wirken sich gleichsam auf das Überleben der Patienten aus. Auch hier gelten eine komplette Resektion und eine geringe Invasivität des Tumors als prognostisch günstig (105, 106). Im Vergleich nach Geschlecht zeigten die Frauen im Mittel einen besseren Outcome als die Männer. Dies passt zur besseren klinischen Situation der Patientinnen. Zudem zeigte die Gruppe der über 70-jährigen Patienten ein schlechteres Überleben als die Jüngeren. Das Alter wurde von Amel Braham als Prognosefaktor beschrieben (38). Betrachtet man den Vergleich der Patienten mit und ohne Myasthenie, so sieht man einen deutlich besseren Outcome der Patienten mit MG. In einer anderen Untersuchung war die Prognose der Patienten mit MG deutlich schlechter als ohne (72, 104, 106). Davon abweichende Ergebnisse zeigten den gleichen Effekt der MG wie unsere Untersuchung. V.a. in einem höheren Masaoka-Stadium würde die MG die Prognose der Patienten begünstigen. Als Gründe dafür gab der Autor eine frühere Diagnose, eine bessere Resektion der Tumoren und geringere Rezidivraten an (107).

4.4 Ausblick

Bisher beschreibt die Leitlinie zur Myasthenia gravis sehr detailliert die medikamentösen Therapieoptionen der Erkrankung. Auch zur Thymektomie bei Myasthenie-Patienten gibt eine klare Empfehlung zur Operation. Bei Vorliegen eines Thymoms hingegen ist unabhängig von der MG eine Operationsindikation gegeben. Die Leitlinie berücksichtigt dabei keineswegs den klinischen Verlauf der Patienten oder das Auftreten einer myasthenen Krise nach der Operation. Sie gibt ebenso keinen Hinweis auf ein therapeutisches Management dieser Fälle (18). Deswegen wäre es gerade mit dem Hintergrund dieser Studie wünschenswert, eine bessere Leitlinie zu erarbeiten. Dafür bräuchte es weitere evtl. prospektive Analysen zur peri- und postoperativen Behandlung der paraneoplastischen Myasthenia gravis. Dadurch könnte ein einheitliches Therapiekonzept für diese seltene und schwerwiegende Erkrankung entstehen und damit die Lebensqualität der Patienten v.a. im ersten Jahr nach der Operation erhalten bleiben.

5 Zusammenfassung

Thymome zählen gerade in Verbindung mit der paraneoplastischen Myasthenia gravis zu den seltenen Erkrankungen. Therapie der Wahl ist zum aktuellen Stand die kombinierte Thymom- und Thymomektomie. Die klinische Situation der Patienten kann u.a. mithilfe des QMG-Scores und des AChR-AK eingeschätzt werden. Ziel dieser Untersuchung war, durch die Verlaufsdarstellung dieser Parameter eine Antwort auf die Frage zu finden, ob eine Operation des Tumors die MG verschlechtern oder sogar triggern könnte.

Die Daten von 144 Thymom-Patienten, die im Zeitraum zwischen 1998 und 2016 in der Region Ostbayern eine Operation erhielten, wurden retrospektiv analysiert. Eine Datenbank mit Angaben zur Therapieform, den klinischen und serologischen Daten der MG und Rezidiv- und Überlebensraten wurde angelegt. Diese wurden mithilfe der deskriptiven Statistik, der einfachen linearen Regression und der Kaplan-Meier-Methode evaluiert.

Die Verlaufsdarstellung des QMG-Scores ergab eine deutliche Verschlechterung der myasthenen Symptome bis drei Monate nach der OP. Auch der AChR-AK stieg parallel dazu stark an. Es kam demnach nicht – wie bisher angenommen – zu einer Verbesserung der MG. Daraus ist zu schließen, dass Patienten noch Monate nach einer Operation eine engmaschige neurologische Betreuung und eine frühzeitige Medikation mit Acetylcholinesterase-Inhibitoren benötigen. Von den Patienten ohne Myasthenie entwickelten 16,9 % eine manifeste Erkrankung nach der Operation. Als Triggerfaktoren konnte ein Trend für B2- und B3-Thymome sowie ein hohes Stadium nach Masaoka herausgearbeitet werden. Auch auf diesen Verlauf der Erkrankung ist im klinischen Alltag zu achten und die Patienten müssen darauf hingewiesen werden. Diese Ergebnisse sollten in der Leitlinie zur Myasthenia gravis berücksichtigt werden. Ein einheitliches Therapiekonzept wäre für die Verbesserung der postoperativen Situation der Patienten notwendig.

Zudem wären weitere Studien zum Verlauf der myasthenen Symptome wünschenswert. Als Grundlage könnte die vorliegende Variablenliste dienen. Durch einen Vergleich von Operierten und Patienten ohne OP könnten die erarbeiteten Prognosefaktoren bestätigt und Neue aufgezeigt werden. Zudem könnte die Wirkung einer präoperativen Immunglobulin-Gabe in größeren Untersuchungen genauer betrachtet werden.

6 Anhang

Tabelle 17: Thymustumoren nach WHO, 2004 (5,7)

<i>Klinisch pathologische Klassifikation</i>	<i>WHO-Klassifikation</i>	<i>Häufigkeit bei Myasthenie</i>	<i>Histopathologische Klassifikation</i>
Benignes ¹³ Thymom	A	7 %	Medulläres Thymom, Spindelzellthymom
	AB	17 %	Thymom vom Mischtyp
Maligne Thymome, Kategorie 1			Organotopische Thymustumoren oder -karzinome
	B1	10 %	Vorherrschend kortikales Thymom
	B2	37 %	Kortikales Thymom
	B3	27 %	Gut differenziertes Thymuskarzinom
Thymuskarzinom, Kategorie 2	C		Thymuskarzinom

Tabelle 18: Stadieneinteilung nach Masaoka, 1981 (8)

<i>I</i>		Makroskopisch kapselbegrenzter Tumor, mikroskopisch keine Kapselinfiltration
<i>II</i>		Makroskopische Tumorerinvasion in umliegendes Fettgewebe oder mediastinale Pleura oder mikroskopisch nachweisbare Kapselinfiltration
<i>III</i>		Makroskopische Infiltration in angrenzende Organe (Lunge, Perikard, große Gefäße)
<i>IV</i>	A	Pleurale und/oder perikardiale Tumordissemination
	B	Lymphogene und/oder hämatogene Tumorausbreitung

¹³ Die Einteilung in benigne und maligne ist noch in der WHO-Klassifikation zu finden, sollte aber kritisch betrachtet werden, da Thymome ein malignes Verhalten aufweisen.

Tabelle 19: Klinischer Bewertungsbogen, modifiziert nach Besinger (108)

<i>Testitems</i>	<i>Keine</i>	<i>Leicht</i>	<i>Mittel</i>	<i>Schwer</i>	<i>Muskel- schwäche</i>
	0	1	2	3	
Armhalteversuch (90°, stehend/sitzend, dominant. Arm)	> 180 s	61 – 180 s	11 – 60 s	0 – 10 s	
Beinhalteversuch (45°, Rückenlage)	> 45 s	31 – 45 s	6 – 30 s	0 – 5 s	
Kopfhalteversuch (45°, liegend)	> 90 s	31 – 90 s	6 – 30 s	0 – 6 s	
Vitalkapazität (L)	> 3,0 L	> 2,0-3,0 L	> 1,2-2,0 L		
Frauen/Männer	> 4,0 L	> 2,5-4,0 L	> 1,5-2,5 L	< 1,5 L	
Kauen/Schlucken	Normal	Leichte Störungen bei festen Speisen	Nur Flüssigkeiten, z.T. Regurgitation	Magen-sonde	
Gesichtsmuskulatur (Lidschluss)	Normal kräftiger Lidschluss	Leichte Schwäche beim vollständigen Lidschluss	Unvollständiger Lidschluss	Kein gemischter Ausdruck	
Doppelbilder (Blick zur Seite)	> 60 s	11 – 60 s	1 – 10 s	Spontan	
Ptose (Blick nach oben)	> 60 s	11 – 60 s	1 – 10 s	Spontan	

7 Abkürzungsverzeichnis

AChR-AK	Acetylcholin-Rezeptor-Antikörper
ADOC	Chemotherapie aus Adriamycin, Cisplatin, Vincristin, Cyclophosphamid
CD-1	Cluster of Differentiation 1
CT	Computertomografie
ICD-10	International Classification of Diseases 10
5(10)-JÜR	5(10)-Jahresüberlebensrate
MG	Myasthenia Gravis
MGFA	Myasthenia Gravis Foundation of America
MODS	Multi Organ Dysfunction Syndrome
MRT	Magnetresonanztomografie
MuSK-AK	Muskel-Spezifische-Rezeptor-Kinase-Antikörper
N	Anzahl
OP	Operation
PAC	Chemotherapie aus Cisplatin, Doxorubicin, Cyclophosphamid
PET-CT	Kombination aus Positronen-Emissions-Tomografie und CT
QMG-Score	Quantitativer Myasthenia Gravis Score
ft3	Triiodthyronin
ft4	Thyroxin
Titin-AK	Titin-Antikörper
TNM	Tumorklassifikation: Tumorstadium, Lymphknoten, Metastasen
TSH	Thyreoidale-Stimulierendes Hormon
VATS	Video Assisted Thoracoscopic Surgery
VIDE	Chemotherapie aus Vincristin, Ifosfamid, Doxorubicin, Etoposid
VIPE-E	Chemotherapie aus Etoposid, Ifosfamid und Cisplatin
WHO	World Health Organisation

8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Behandlungskonzept des Thymoms (1)	8
Abbildung 2: Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien (erste Prozentzahl bezogen auf das Gesamtkollektiv; zweite Zahl auf das vorherige Kollektiv)	15
Abbildung 3: Altersverteilung bei Diagnosestellung gruppiert nach Geschlecht	21
Abbildung 4: Absolute Verteilung des Diagnosealters gruppiert nach Geschlecht	22
Abbildung 5: Verteilung der WHO-Subtypen	23
Abbildung 6: Verteilung der Stadien nach Masaoka	24
Abbildung 7: Masaoka-Einteilung gruppiert nach WHO-Subtyp (auf 100% skaliert)	25
Abbildung 8: Anteil der MG Patienten am Thymomkollektiv (144 Patienten)	30
Abbildung 9: Verteilung der WHO-Subtypen unter den MG-Patienten	31
Abbildung 10: Kombinationen der Antikörper	32
Abbildung 11: Verteilung der Patienten hinsichtlich Primärtherapie und Auftreten einer MG (Prozentangaben bezogen auf das Gesamtkollektiv)	33
Abbildung 12: Untersuchungszeitpunkt des QMG- und Besinger-Score mit Anzahl der vorhandenen Fälle bei einer Gesamtzahl von 77 Patienten	35
Abbildung 13: Verlauf des QMG-Scores des Kollektivs (81 Patienten)	36
Abbildung 14: Streudiagramm des QMG-Scores in Abhängigkeit des Untersuchungszeitpunktes	37
Abbildung 15: Verlauf QMG-Score nach Untersuchungszeitpunkt gruppiert nach Geschlecht ...	38
Abbildung 16: Verlauf QMG-Score nach Untersuchungszeitpunkt gruppiert nach WHO (B2) ...	39
Abbildung 17: Verlauf QMG-Score nach Untersuchungszeitpunkt gruppiert nach WHO (B3) ...	40
Abbildung 18: Verlauf des Besinger-Scores des Kollektivs (81 Patienten)	41
Abbildung 19: Anteil der Werte kleiner 0,67 in Prozent in Abhängigkeit des Untersuchungszeitpunktes	42
Abbildung 20: Verlauf des Karnofsky-Indexes des Kollektivs (81 Patienten)	45
Abbildung 21: Untersuchungszeitpunkt des AChR-AK-Wertes mit Anzahl der vorhandenen Fälle	47
Abbildung 22: Verlauf des AChR-AK des Kollektivs (81 Patienten)	48
Abbildung 23: Streudiagramm des AChR-AK in Abhängigkeit des Untersuchungszeitpunktes ..	49
Abbildung 24: Verlauf des AChR-AK-Wertes nach Untersuchungszeitpunkt gruppiert nach Geschlecht	50
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten eines Rezidivs nach Diagnosestellung	55
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten eines Rezidivs gruppiert nach Masaoka	56
Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben des Kollektivs (144 Patienten)	57
Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtkollektivs (144 Patienten) getrennt nach Geschlecht	58
Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurve mit dem Faktor Altersklassen	59
Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben der Patienten mit und ohne MG	60
Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurve zum rezidivfreien Überleben des Gesamtkollektivs (144 Patienten)	61

9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klinische Klassifikation der Myasthenia gravis (modifizierte MGFA-Klassifikation 2000) (18)	10
Tabelle 2: R-Klassifikation nach Masaoka-Einteilung (dargestellt in Spalten-%)	26
Tabelle 3: Lokaler R-Klassifikation der Patienten mit adjuvanter Radiatio (dargestellt in Tabellen-%)	27
Tabelle 4: WHO-Klassifikation der Patienten mit adjuvanter Radiatio (dargestellt in Tabellen-%)	27
Tabelle 5: Art der Systemtherapie (dargestellt in Tabellen-%)	28
Tabelle 6: Substanzen der Systemtherapien (dargestellt in Tabellen-%)	28
Tabelle 7: Therapiekombinationen nach WHO-Typ (dargestellt in Tabellen-%)	29
Tabelle 8: Therapiekombinationen nach Masaoka-Stadium (dargestellt in Tabellen-%)	29
Tabelle 9: MGFA-Klassifikation (dargestellt in Tabellen-%)	31
Tabelle 10: Ursachen für einen unterschiedlich hohen Besinger-Score nach 1/2/4 Jahren postoperativ (dargestellt in Zeilen-%)	43
Tabelle 11: Vorhandener Karnofsky-Index nach Untersuchungszeitpunkt in Monaten nach OP (dargestellt in Zeilen-%)	44
Tabelle 12: Arten der Exazerbationen und deren Häufigkeiten (dargestellt in Tabellen-%)	45
Tabelle 13: Zeitpunkt der Exazerbationen (auffällige Werte sind hervorgehoben; dargestellt in Spalten-%)	46
Tabelle 14: Vorhandener TSH-Wert nach Untersuchungszeitpunkt in Monaten nach OP (dargestellt in Zeilen-%)	51
Tabelle 15: Mögliche Determinanten der Entwicklung einer postoperativen MG (dargestellt in Tabellen-%)	53
Tabelle 16: Übersicht der paraneoplastischen Syndrome (dargestellt in Tabellen-%)	54
Tabelle 17: Thymustumoren nach WHO, 2004 (5,7)	74
Tabelle 18: Stadieneinteilung nach Masaoka, 1981 (8)	74
Tabelle 19: Klinischer Bewertungsbogen, modifiziert nach Besinger (103)	75

10 Literaturverzeichnis

1. Berger DP, Engelhardt R, Mertelsmann R. Das Rote Buch: Hämatologie und Internistische Onkologie. 4., überarb. und erw. Aufl. Heidelberg: Ecomed; 2010.
2. Rodewald H-R. Thymus organogenesis. *Annu Rev Immunol* 2008; 26:355–88.
3. Bernasconi P, Barberis M, Baggi F, Passerini L, Cannone M, Arnoldi E et al. Increased Toll-Like Receptor 4 Expression in Thymus of Myasthenic Patients with Thymitis and Thymic Involution. *The American Journal of Pathology* 2005; 167(1):129–39.
4. Shimosato Y, Mukai K, Matsuno Y. Tumors of the mediastinum. Washington, DC: American Registry of Pathology Armed Forces Inst. of Pathology; 2010. (AFIP atlas of tumor pathology-Ser. 4,11).
5. Otto HF. Pathologie des Thymus. Heidelberg: Springer; 2013.
6. Schalhorn A, editor. Tumoren der Lunge und des Mediastinums: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. 6., überarb. Aufl. München [u.a.]: Zuckschwerdt; 2003. (Manual / Tumorzentrum München an den Medizinischen Fakultäten der Ludwig-Maximilians-Universität und der Technischen Universität).
7. Ammann K, Möschel M, Wenzl E. Thymom und Thymuskarzinom: Eine Übersicht. *Interdisz Onkol* 2013 [cited 2016 Jun 6]; 2(1):53–7. Available from: URL: <http://www.kup.at/kup/pdf/11247.pdf>.
8. Ito H, Shimada K, Isogami K, Kondo T, Kaneta T, Takahashi S et al. Recurrent thymoma: radiological (CT and FDG-PET) and histological (WHO criteria) features. *Radiat Med* 2006; 24(4):292–6.
9. Ferone D, van Hagen MP, Kwekkeboom DJ, van Koetsveld PM, Mooy DM, Lichtenauer-Kaligis E et al. Somatostatin receptor subtypes in human thymoma and inhibition of cell proliferation by octreotide in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(4):1719–26.
10. Bagga S, Bloch EM. Imaging of an invasive malignant thymoma on PET Scan: CT and histopathologic correlation. *Clin Nucl Med* 2006; 31(10):614–6.
11. Assaad MW, Pantanowitz L, Otis CN. Diagnostic accuracy of image-guided percutaneous fine needle aspiration biopsy of the mediastinum. *Diagn Cytopathol* 2007; 35(11):705–9.
12. Stremmel C, Dango S, Thiemann U, Kayser G, Passlick B. Thymoma-incidence, classification and therapy. *Dtsch Med Wochenschr* 2007; 132(40):2090–5.
13. Jaretzki A3, Barohn RJ, Ernstoff RM, Kaminski HJ, Keesey JC, Penn AS et al. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America. *Neurology* 2000; 55(1):16–23.
14. Wei ML, Kang D, Gu L, Qiu M, Zhengyin L, Mu Y. Chemotherapy for thymic carcinoma and advanced thymoma in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 8:CD008588.

15. Loehrer PJ, SR, Wang W, Johnson DH, Aisner SC, Ettinger DS. Octreotide alone or with prednisone in patients with advanced thymoma and thymic carcinoma: an Eastern Cooperative Oncology Group Phase II Trial. *J Clin Oncol* 2004; 22(2):293–9.
16. Honnorat J, Antoine J-C. Paraneoplastic neurological syndromes. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2:22.
17. Kelleher P, Misbah SA. What is Good's syndrome? Immunological abnormalities in patients with thymoma. *J Clin Pathol* 2003; 56(1):12–6.
18. van Eys S. LL 68-II-Diagnostik und Therapie der Myasthenia gravis und des Lambert-Eaton-Syndroms: Deutsche Gesellschaft für Neurologie; 2015 [cited 2016 Apr 12]. Available from: URL: <http://www.dgn.org/leitlinien/11-leitlinien-der-dgn/3005-ll-68-ll-diagnostik-und-therapie-der-myasthenia-gravis-und-des-lambert-eaton-syndroms>.
19. Aghajanzadeh M, Alavi A, Aghajanzadeh G, Massahania S. Stiff Man Syndrome with Invasive Thymic Carcinoma. *Arch Iran Med*. 2013 [cited 2016 Jun 9]; (16 (3)):195–6. Available from: URL: <http://www.ams.ac.ir/AIM/NEWPUB/13/16/3/0016.pdf>.
20. Keogh M, Sedehizadeh S, Maddison P. Treatment for Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (2):3279.
21. Juel VC, Massey JM. Myasthenia gravis. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2:44.
22. Besinger UA, Toyka KV, Homberg M, Heininger K, Hohlfeld R, Fateh-Moghadam A. Myasthenia gravis: long-term correlation of binding and bungarotoxin blocking antibodies against acetylcholine receptors with changes in disease severity. *Neurology* 1983; 33(10):1316–21.
23. Barohn RJ, McIntire F, Herbelin L, Wolfe G, Nations S, Bryan W. Reliability Testing of the Quantitative Myasthenia Gravis Scorea. *Annals NY Acad Sci* 1998; 841(1):769–72.
24. Johns T R. Long-Term Corticosteroid Treatment of Myasthenia Gravis. *Ann NY Acad Sci* 1987; 505(1):568–83.
25. Gajdos P, Chevret S, Clair B, Tranchant C, Chastang C. Clinical trial of plasma exchange and high-dose intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. Myasthenia Gravis Clinical Study Group. *Ann Neurol* 1997; 41(6):789–96.
26. Strobel P, Rosenwald A, Beyersdorf N, Kerkau T, Elert O, Murumagi A et al. Selective loss of regulatory T cells in thymomas. *Ann Neurol* 2004; 56(6):901–4.
27. Romi F, Bø L, Skeie GO, Myking A, Aarli JA, Gilhus NE. Titin and ryanodine receptor epitopes are expressed in cortical thymoma along with costimulatory molecules. *Journal of Neuroimmunology* 2002; 128(1-2):82–9.
28. Ichikawa Y, Shimizu H, Yoshida M, Arimori S. Two-color flow cytometric analysis of thymic lymphocytes from patients with myasthenia gravis and/or thymoma. *Clin Immunol Immunopathol* 1992; 62(1 Pt 1):91–6.
29. Marx A, Kirchner T, Hoppe F, O'Connor R, Schalke B, Tzartos S et al. Proteins with epitopes of the acetylcholine receptor in epithelial cell cultures of thymomas in myasthenia gravis. *The American Journal of Pathology* 1989; 134(4):865–77.

30. Romi F. Thymoma in myasthenia gravis: from diagnosis to treatment. *Autoimmune Dis* 2011; 2011:474512.
31. Amdahl C, Alseth EH, Gilhus NE, Nakkestad HL, Skeie GO. Polygenic disease associations in thymomatous myasthenia gravis. *Arch Neurol* 2007; 64(12):1729–33.
32. Papatestas AE, Genkins G, Kornfeld P, Eisenkraft JB, Fagerstrom RP, Pozner J et al. Effects of thymectomy in myasthenia gravis. *Ann Surg* 1987; 206(1):79–88.
33. Somnier FE. Exacerbation of myasthenia gravis after removal of thymomas. *Acta Neurol Scand* 1994; 90(1):56–66.
34. Nazarbaghi S, Amiri-Nikpour MR, Mahmodlou R, Arjmand N, Rezaei Y. Clinical Outcomes of Myasthenia Gravis with Thymoma and Thymic Hyperplasia Undergoing Extended Transsternal Thymectomy: A Single-Center Experience. *N Am J Med Sci* 2015; 7(11):503–8.
35. Einheitlicher Onkologischer Basisdatensatz - Tumorzentrum Regensburg; 2014 [cited 2017 Mar 3]. Available from: URL: <http://www.tumorzentrum-regensburg.de/einheitlicher-onkologischer-basisdatensatz.html>.
36. Ried M, Potzger T, Braune N, Neu R, Zausig Y, Schalke B et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intrathoracic chemotherapy perfusion for malignant pleural tumours: Perioperative management and clinical experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013; 43(4):801–7.
37. Bak V, Spalek P, Petrovajova T, Vichova B, Oravsky M, Luha J et al. Thymic tumours associated with Myasthenia gravis: A long term observation study of operated patients. *BLL* 2013; 114(08):464–8.
38. Braham E, Kilani T, El MF. Clinicopathologic and prognostic factors of thymoma in Tunisia. *Tunis Med* 2016; 94(2):118–22.
39. Gripp S ea. Thymoma: prognostic factors and treatment outcomes. *Cancer* 1998 [cited 2017 Feb 14]; 83(8):1495–503. Available from: URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/9781943>.
40. Ito M, Fujimura S, Monden Y, Watanabe Y, Shimizu N, Hirono T et al. A retrospective group study on post-thymectomy myasthenia gravis. *Nihon Kyobu Geka Gakkai Zasshi* 1992; 40(2):189–93.
41. Yamada Y, Yoshida S, Iwata T, Suzuki H, Tagawa T, Mizobuchi T et al. Risk factors for developing postthymectomy myasthenia gravis in thymoma patients. *Ann Thorac Surg* 2015; 99(3):1013–9.
42. Barohn RJ. Standards of measurements in myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 998:432–9.
43. Qiu L, Feng HY, Huang X, Mo R, Ou CY, Luo CM et al. Study of incidence and correlation factors of depression, anxiety and insomnia in patients with myasthenia gravis. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2010; 90(45):3176–9.

44. Regnard J-F, Magdeleinat P, Dromer C, Dulmet E, Montpreville V de, Levi J-F et al. Prognostic factors and long-term results after thymoma resection: A series of 307 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112(2):376–84.
45. itmig.org. WHO Classification: ITMIG [cited 2017 Feb 9]. Available from: URL: <https://www.itmig.org/node/10>.
46. Ruffini E, Filosso PL, Mossetti C, Bruna MC, Novero D, Lista P et al. Thymoma: inter-relationships among World Health Organization histology, Masaoka staging and myasthenia gravis and their independent prognostic significance: a single-centre experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011; 40(1):146–53.
47. Kirzinger L, Boy S, Marienhagen J, Schuierer G, Neu R, Ried M et al. Octreotide LAR and Prednisone as Neoadjuvant Treatment in Patients with Primary or Locally Recurrent Unresectable Thymic Tumors: A Phase II Study. *PLoS One* 2016; 11(12):e0168215.
48. Kumar R. Myasthenia gravis and thymic neoplasms: A brief review. *World J Clin Cases* 2015; 3(12):980–3.
49. Nakajima J, Okumura M, Yano M, Date H, Onuki T, Haniuda M et al. Myasthenia gravis with thymic epithelial tumour: a retrospective analysis of a Japanese database. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016; 49(5):1510–5.
50. Hong Y, Li H-F, Skeie GO, Romi F, Hao H-J, Zhang X et al. Autoantibody profile and clinical characteristics in a cohort of Chinese adult myasthenia gravis patients. *Journal of Neuroimmunology* 2016; 298:51–7.
51. Szczudlik P, Szyluk B, Lipowska M, Ryniewicz B, Kubiszewska J, Dutkiewicz M et al. Anti-titin antibody in early- and late-onset myasthenia gravis. *Acta Neurol Scand* 2014; 130(4):229–33.
52. Yoshikawa H. The Significance of Extended Thymectomy in Non-Thymomatous Myasthenia Gravis: An MGTX Study. *Brain Nerve* 2017; 69(1):51–9.
53. Kaufman AJ, Palatt J, Sivak M, Raimondi P, Lee D-S, Wolf A et al. Thymectomy for Myasthenia Gravis: Complete Stable Remission and Associated Prognostic Factors in Over 1000 Cases. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2016; 28(2):561–8.
54. Roxas RC de, Bagnas MAC, Baldonado JJAR, Rivera JP, Roxas AA. Clinical Profile and Outcome of Postthymectomy versus Non-Thymectomy Myasthenia Gravis Patients in the Philippine General Hospital: A 6-Year Retrospective Study. *Front Neurol* 2016; 7:96.
55. Kim HK, Park MS, Choi YS, Kim K, Shim YM, Han J et al. Neurologic outcomes of thymectomy in myasthenia gravis: comparative analysis of the effect of thymoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 134(3):601–7.
56. Kumar A, Goyal V, Asaf BB, Trikha A, Sood J, Vijay CL. Robotic thymectomy for myasthenia gravis with or without thymoma-surgical and neurological outcomes. *Neurol India* 2017; 65(1):58–63.

57. Loach AB, Young AC, Spalding JM, Smith AC. Postoperative management after thymectomy. *British Medical Journal* 1975; 1(5953):309–12.
58. Kumar N, Verma AK, Mishra A, Agrawal G, Agrawal A, Misra UK et al. Factors predicting surgical outcome of thymectomy in myasthenia gravis: A 16-year experience. *Ann Indian Acad Neurol* 2011; 14(4):267–71.
59. Detterbeck F, Youssef S, Ruffini E, Okumura M. A review of prognostic factors in thymic malignancies. *J Thorac Oncol* 2011; 6(7 Suppl 3):S1698-704.
60. Osserman KE, Genkins G. Studies in myasthenia gravis: Review of a twenty-year experience in over 1200 patients. *Mt Sinai J Med* 1971; 38(6):497–537.
61. Leuzzi G, Rocco G, Ruffini E, Sperduti I, Detterbeck F, Weder W et al. Multimodality therapy for locally advanced thymomas: A propensity score-matched cohort study from the European Society of Thoracic Surgeons Database. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016; 151(1):47-57.e1.
62. Jensen P, Bril V. A comparison of the effectiveness of intravenous immunoglobulin and plasma exchange as preoperative therapy of myasthenia gravis. *J Clin Neuromuscul Dis* 2008; 9(3):352–5.
63. Kernstine KH. Preoperative preparation of the patient with myasthenia gravis. *Thorac Surg Clin* 2005; 15(2):287–95.
64. Pérez Nellar J, Domínguez AM, Llorens-Figueroa JA, Ferrá-Betancourt A, Pardo A, Quiala M et al. A comparative study of intravenous immunoglobulin and plasmapheresis preoperatively in myasthenia. *Revista de Neorologia* 2001 [cited 2017 Feb 14]; 33(5):413–6. Available from: URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11727205>.
65. Kuroda Y, Oda K, Neshige R, Shibasaki H. Exacerbation of myasthenia gravis after removal of a thymoma having a membrane phenotype of suppressor T cells. *Ann Neurol* 1984; 15(4):400–2.
66. Juel VC. Myasthenia gravis: management of myasthenic crisis and perioperative care. *Semin Neurol* 2004; 24(1):75–81.
67. Wu Y, Chen Y, Liu H, Zou S. Risk factors for developing postthymectomy myasthenic crisis in Thymoma Patients. *J Cancer Res Ther* 2015; 11 Suppl 1:C115-7.
68. Baggi F, Andreetta F, Maggi L, Confalonieri P, Morandi L, Salerno F et al. Complete stable remission and autoantibody specificity in myasthenia gravis. *Neurology* 2013; 80(2):188–95.
69. Drachman DB. Myasthenia Gravis. *Semin Neurol* 2016; 36(5):419–24.
70. Sakuraba M, Onuki T, Nitta S. Measurement of antiacetylcholine receptor antibody in patients with thymoma without myasthenia gravis complications. *The Japanese journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2001 [cited 2017 Feb 14]; 49(12):690–2. Available from: URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11808089>.
71. Limburg PC, The TH, Hummel-Tappel E, Oosterhuis HJ. Anti-acetylcholine receptor antibodies in myasthenia gravis. Part 1. Relation to clinical parameters in 250 patients. *Journal of the*

- Neurological Sciences 1983 [cited 2017 Feb 20]; 58(3):357–70. Available from: URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6842264>.
72. Zhang D-Q, Wang R, Li T, Li X, Qi Y, Wang J et al. Remarkably increased resistin levels in anti-AChR antibody-positive myasthenia gravis. *Journal of Neuroimmunology* 2015; 283:7–10.
 73. Tindall RS. Humoral immunity in myasthenia gravis: clinical correlations of anti-receptor antibody avidity and titer. *Ann N Y Acad Sci* 1981; 377:316–31.
 74. Chiu HC, Hsieh JM, Chen RC, Lin FY. Thymectomy in Chinese myasthenia gravis. *Chinese journal of microbiology and immunology* 1987 [cited 2017 Feb 20]; 20(1):15–22. Available from: URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3595261>.
 75. Nagata N, Miyoshi T, Otake Y, Suzuki H, Kagawa Y, Yamagami T et al. Temporal deterioration of neurological symptoms and increase of serum acetylcholine receptor antibody levels after thymectomy: a case report of a cat with myasthenia gravis. *J Vet Med Sci* 2017; 78(12):1893–6.
 76. Drachman DB, Adams RN, Josifek LF, Self SG. Functional activities of autoantibodies to acetylcholine receptors and the clinical severity of myasthenia gravis. *N Engl J Med* 1982; 307(13):769–75.
 77. Sagar HJ, Gelsthorpe K, Milford-Ward A, Davies-Jones GA. Clinical and immunological associations in myasthenia gravis. 1: Autoantibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1980; 43(11):967–70.
 78. Meng C, Jing Y, Li R, Zhang X, Wang J. Clinical features of myasthenia gravis with thyroid disease with 106 patients. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2016; 96(11):854–8.
 79. Tamer S, Gokce Gunes HN, Gokcal E, Yoldas TK. Coexistence of autoimmune diseases and autoantibodies in patients with myasthenia gravis. *Neurol India* 2016; 64(1):45–9.
 80. Kubiszewska J, Szyluk B, Szczudlik P, Bartoszewicz Z, Dutkiewicz M, Bielecki M et al. Prevalence and impact of autoimmune thyroid disease on myasthenia gravis course. *Brain Behav* 2016; 6(10):e00537.
 81. Sun X-G, Wang Y-L, Liu Y-H, Zhang N, Yin X-L, Zhang W-J. Myasthenia gravis appearing after thymectomy. *J Clin Neurosci* 2011; 18(1):57–60.
 82. Shaulov A, Rottenstreich M, Peleg H, Spiegel M, Shichman B, Argov Z. Myasthenia gravis appearing 18 years after resection of benign thymoma with subsequent limbic encephalitis. *Journal of the Neurological Sciences* 2012; 317(1-2):146–7.
 83. Fershtand JB, Shaw, RR. Malignant tumor of the thymus gland, myasthenia gravis developing after removal. *Ann Intern Med* 1951; 34(4):1025–35.
 84. Nakajima J, Murakawa T, Fukami T, Sano A, Takamoto S, Ohtsu H. Postthymectomy myasthenia gravis: relationship with thymoma and antiacetylcholine receptor antibody. *Ann Thorac Surg* 2008; 86(3):941–5.
 85. Janzen RW, Lachenmayer L, Fischer K. Probleme der Postthymektomiesyndrome-am Beispiel der myasthenischen Reaktion. *Med Klin* 1977; 72(45):1931–7.

86. Sunayama M, Miyamoto K, Shioyama M, Sato T, Kusunoki S. A case of myasthenia gravis appearing after thymectomy: with histopathological investigation. *No To Shinkei* 2006; 58(7):615–9.
87. Hoffacker V, Schultz A, Tiesinga JJ, Gold R, Schalke B, Nix W et al. Thymomas alter the T-cell subset composition in the blood: a potential mechanism for thymoma-associated autoimmune disease. *Blood* 2000; 96(12):3872–9.
88. Buckley C, Douek D, Newsom-Davis J, Vincent A, Willcox N. Mature, long-lived CD4+ and CD8+ T cells are generated by the thymoma in myasthenia gravis. *Ann Neurol* 2001; 50(1):64–72.
89. Kondo K, Monden Y. Myasthenia gravis appearing after thymectomy for thymoma. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 28(1):22–5.
90. Kang S-Y, Lee JS, Choi JC, Kang J-H. Myasthenia gravis appearing after thymectomy: a case report and review of the literature. *J Clin Neurol* 2007; 3(3):158–60.
91. Liu K, Cowlishaw JL. Beware of the Patient with Thymectomy: Good's Syndrome in a Patient Presenting with Diarrhea. *ACG Case Rep J* 2013; 1(1):33–5.
92. Montella L, Merkabaoui G, Vitiello L, Bulgarelli G, Sinagra G, Am Masci et al. Fatal immunodeficiency in a patient with thymoma and Good's syndrome. *Tumori* 2005; 91(4):361–3.
93. Kikuchi R, Mino N, Okamoto T, Matsukura T, Hirai T. A case of Good's syndrome: a rare acquired immunodeficiency associated with thymoma. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 17(1):74–6.
94. Park MJ, Kim YA, Lee SS, Kim BC, Kim MK, Cho KH. Appearance of systemic lupus erythematosus in patients with myasthenia gravis following thymectomy: two case reports. *J Korean Med Sci* 2004; 19(1):134–6.
95. Kennes B, Delespesse G, Vandebossche JL, Sternon J. Systemic lupus erythematosus triggered by adult thymectomy in myasthenia gravis patient: report of a case. *Acta Clin Belg* 1978; 33(2):110–6.
96. Petersen P, Lund J. Systemic lupus erythematosus following thymectomy for myasthenia gravis. *Dan Med Bull* 1969; 16(6):179–81.
97. Ciaccio M, Parodi A, Rebora A. Myasthenia gravis and lupus erythematosus. *Int J Dermatol* 1989; 28(5):317–20.
98. Evoli A, Caliandro P, Iorio R, Alboini PE, Damato V, LaTorre G et al. Poly-autoimmunity in patients with myasthenia gravis: A single-center experience. *Autoimmunity* 2015; 48(6):412–7.
99. Nakamagoe K, Furuta J-I, Shioya A, Tamaoka A. A case of vitiligo vulgaris showing a pronounced improvement after treatment for myasthenia gravis. *BMJ Case Rep* 2009; 2009.
100. Qiao J, Zhou G, Ding Y, Zhu D, Fang H. Multiple paraneoplastic syndromes: myasthenia gravis, vitiligo, alopecia areata, and oral lichen planus associated with thymoma. *Journal of the Neurological Sciences* 2011; 308(1-2):177–9.

101. Luo T, Zhao H, Zhou X. The clinical features, diagnosis and management of recurrent thymoma. *J Cardiothorac Surg* 2016; 11(1):140.
102. Fiorelli A, D'Andrilli A, Vanni C, Cascone R, Anile M, Diso D et al. Iterative Surgical Treatment for Repeated Recurrences After Complete Resection of Thymic Tumors. *Ann Thorac Surg* 2017; 103(2):422–31.
103. Julka PK, Sharma DN, Mallick S, Gandhi AK, Joshi NP, Haresh KP et al. Outcomes of thymoma treated with multimodality approach: a tertiary cancer center experience of 71 patients. *Tumori* 2015 [cited 2017 Feb 28]; 19:0. Available from: URL: <http://www.tumorijournal.com/article/outcomes-of-thymoma-treated-with-multimodality-approach--a-tertiary-cancer-center-experience-of-71-patients>.
104. Ishii N, Matsuoka H, Okada M, Miyamoto Y, Jinnai K. Surgical treatment of myasthenia gravis in patients with thymoma. *Kyobu Geka* 1993; 46(1):54–9.
105. Bak V, Spalek P, Petrovajova T, Vichova B, Oravsky M, Luha J, et al. Thymic tumours associated with Myasthenia gravis: a long term observation study of operated patients. *Bratislava Medical Journal* 2013 [cited 2017 Feb 6]; 114(8):464–8. Available from: URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23944622>.
106. Zhang Z, Cui Y, Jia R, Xue L, Liang H. Myasthenia gravis in patients with thymoma affects survival rate following extended thymectomy. *Oncol Lett* 2016; 11(6):4177–82.
107. Wang F, Pang L, Fu J, Shen Y, Wei Y, Tan L et al. Postoperative survival for patients with thymoma complicating myasthenia gravis-preliminary retrospective results of the ChART database. *J Thorac Dis* 2016; 8(4):711–7.
108. Gold R, Hohlfeld R, Toyka KV. Progress in the treatment of myasthenia gravis. *Ther Adv Neurol Disord* 2008; 1(2):36–51.

11 Danksagung

Ein herzlicher Dank geht an Herrn Prof. Schalke für die Bereitstellung und sehr gute Betreuung der Doktorarbeit. Meine Fragen über Thymome, Myasthenia gravis und andere neurologische Erkrankungen konnten jederzeit beantwortet werden.

Zudem möchte ich Herrn Dr. Kirzinger für seine große Unterstützung danken. Zahlreiche Anregungen haben mir die Arbeit erleichtert. Mit konstruktiven Vorschlägen trug er maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit bei.

Ohne die Hilfe und das Engagement von Frau PD Dr. Klinkhammer-Schalke und Herrn Dr. Gerken wäre diese Arbeit nicht vollständig geworden. V.a. für die großartigen Erklärungen zur Statistik möchte ich mich ganz herzlich bedanken.

Außerdem danke ich Frau Schlöcker und Herrn Helgert, die mir beim Durchforsten der Archive zur Seite standen.

Zuletzt möchte ich mich bei meiner Kollegin Christine Mayer bedanken, mit der die Zusammenarbeit eine große Freude war.